UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 99

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU PANCRÉAS INTERNE

A L'ÉTAT NORMAL, DANS LE DIABÈTE SUCRÉ, DANS LE DIABÈTE DU JEÛNE ET APRÈS INSULINISATION PROLONGÉE

(Étude expérimentale et clinique)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 11 mars 1936

PAR

René-Antoine-Jean-Marie SARIC

Interne des Hôpitaux
(Médaille d'Or de Médecine)

Né à TARGON (Gironde), le 8 septembre 1906

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, professeur ..... *Président*
MAURIAC, professeur ..... *Juges.*
SABRAZÈS, professeur ..... *Juges.*
LACOSTE, professeur ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1936

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 99

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU PANCRÉAS INTERNE

A L'ÉTAT NORMAL, DANS LE DIABÈTE SUCRÉ, DANS LE DIABÈTE DU JEÛNE ET APRÈS INSULINISATION PROLONGÉE

(Étude expérimentale et clinique)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 11 mars 1936

PAR

René-Antoine-Jean-Marie SARIC

Interne des Hôpitaux
(Médaille d'Or de Médecine)

Né à TARGON (Gironde), le 8 septembre 1906

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président.*
MAURIAC, professeur .....
SABRAZÈS, professeur ..... *Juges.*
LACOSTE, professeur .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6. Place Saint-Christoly

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN	Médec. co oniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	DUBECQ

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	CHARRIER.
id.	DUFOUR.	id.	LOUBAT.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DE GRAILLY.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine opératoire	PAPIN.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Puériculture	FAUGÈRE.	Pactériologie	MOUREAU.
Pharmacie chimique	VITTE.	Urologie	DARGET.

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

MORT POUR LA FRANCE

A MON PERE

Je dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA SŒUR

A MON FRERE

A MA BELLE-SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A Monsieur le Professeur J. GUYOT

Professeur de Clinique chirurgicale et gynécologique,
Chirurgien de l'Hôpital Saint-André,
Membre correspondant de la Société de Chirurgie de Paris,
Vice-Président de la Société française de Gynécologie,
Croix de guerre,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'amitié dont il a honoré notre famille, pour le dévouement qu'il prodigua aux nôtres, et pour les conseils dont il nous a guidé.

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT ET DU LABORATOIRE DE MEDECINE EXPERIMENTALE

A MES MAITRES DE CONFERENCES D'INTERNAT

Monsieur le Docteur R. MAHON

Monsieur le Docteur P. BROUSTET

Qui n'ont cessé de nous marquer leur amitié, nous disons sincèrement merci.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

STAGE

Monsieur le Docteur BOUSQUET (1927-1928).

Monsieur le Professeur agrégé CHARRIER (1927-1928).

Monsieur le Professeur ANDERODIAS (1929-1930).

EXTERNAT

Monsieur le Professeur agrégé LOUBAT (1928-1929).

Monsieur le Docteur LEFEVRE (1928-1929).

Monsieur le Professeur BEGOUIN (1929-1930).

Monsieur le Professeur SABRAZES (1929-1930).

Monsieur le Professeur CRUCHET (1930-1931).

INTERNAT

Monsieur le Docteur DENIS (1931).

Monsieur le Professeur PETGES (1931).

Monsieur le Docteur PARCELIER (1932).

Monsieur le Professeur SABRAZES (1933).

Monsieur le Professeur CRUCHET (1934).

Monsieur le Professeur MAURIAC (1934-1935).

Monsieur le Professeur DUPERIE (1935).

Monsieur le Professeur MAURIAC (1936).

A Monsieur le Professeur A. LACOSTE

Docteur ès sciences,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Les conseils et les critiques, qu'il n'a cessé de nous prodiguer, et auxquels sa grande culture donnait tant de poids, ont discipliné notre esprit scientifique. Sa collaboration journalière et la sollicitude dont il nous a entouré, ont permis la poursuite de ce travail. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DUPERIE

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Dont six mois, pourtant trop courts, passés dans son service, nous ont fait apprécier l'affable bienveillance et bénéficier des richesses de ses leçons cliniques.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Pierre MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Ses cours de Faculté, au début de nos études médicales, nous avaient déjà captivé par l'ampleur de leur exposé, et nous avaient fait entrevoir les satisfactions intellectuelles que la médecine expérimentale pouvait dispenser. Aujourd'hui, nous avons l'honneur d'être son interne depuis plus d'un an.

Que ce travail, aux confins de la clinique et de la biologie, sur un sujet qui lui est cher, puisse être empreint des qualités de son enseignement, et, par là, être la marque de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur R. CRUCHET

Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Que nous remercions de la franche amitié qu'il a toujours témoignée au camarade de son fils, devenu plus tard son externe, puis son interne.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur J. SABRAZES

Professeur d'Anatomie pathologique et Microscopie clinique,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Médecin-chef du Service de contagieux à l'Hôpital d'isolement.
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Pendant un an nous avons été son interne. Nous lui devons la plus grande part de notre formation médicale. Durant deux ans, il nous a permis de travailler à ses côtés, dans cette atmosphère de recherche fervente et minutieuse, où il nous faisait paternellement bénéficier de sa grande expérience et des trésors de son érudition; nous avons la fierté de compter aujourd'hui parmi ses élèves, et c'est par un sentiment bien sincère que nous lui exprimons notre profonde gratitude pour la confiance dont il nous a honoré en associant à ses travaux le simple étudiant que nous sommes.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

Professeur de Médecine expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre.

Mon cher Maître,

Vous m'avez admis dans votre laboratoire, et vous m'avez formé à la dure école de l'expérimentation, avec cette précision et cette continuité dans l'effort que vous demandez à vos élèves, mais aussi avec cette flamme que votre collaboration de tous les instants leur transmet et rallume sans cesse.

Je vous dois la réalisation de ce travail. Personnellement, je vous dois bien davantage encore. Je ne l'oublierai point.

Je suis le premier de vos élèves à qui vous pouvez faire l'honneur de présider sa thèse. Si celle-ci apparaît digne de votre enseignement et de l'école que vous représentez aujourd'hui, mon vœu le plus cher aura été rempli.

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU PANCRÉAS INTERNE

A L'ÉTAT NORMAL, DANS LE DIABÈTE SUCRÉ, DANS LE DIABÈTE DU JEÛNE ET APRÈS INSULINISATION PROLONGÉE

(Étude expérimentale et clinique)

L'exploration fonctionnelle du pancréas interne a été, dès avant la découverte de l'insuline, tentée par des méthodes diverses. Mais c'est surtout depuis que l'on a été à même d'étudier l'action physiologique de cette hormone que ces épreuves ont acquis une signification plus précise. Ces procédés sont nombreux, mais, l'un après l'autre, ils ont été critiqués et plus ou moins discrédités. Cela tient, pour la plus grande part, au fait que ces épreuves traduisent l'état de la glyco-régulation dans son ensemble, mais n'apprécient pas spécialement le comportement du pancréas interne. Cette difficulté est d'ailleurs d'ordre très général; on la retrouve dans toutes les explorations fonctionnelles organiques, et particulièrement dans l'étude des équilibres endocriniens. En ce qui concerne le pancréas interne, les diverses méthodes d'exploration peuvent, en dehors de certains tests particuliers, être groupées en deux catégories : les unes qui ont pour but la mesure de l'insulinémie de base (épreuves

d'ordre statique); les autres qui évaluent l'insulinémie réactionnelle de réponse à une excitation provoquée (épreuves d'ordre dynamique). Ces dernières nous ont paru les plus instructives parce qu'elles traduisent le potentiel réactionnel du tissu insulaire. Mais, dans de telles explorations, il faut mettre en évidence la vague insulinique par laquelle se manifeste la réponse pancréatique. Le moyen qui se révèle le plus simple actuellement pour cela consiste à interroger les propriétés physiologiques que l'on s'accorde à attribuer à l'insuline. Il faut remarquer, toutefois, que le mécanisme de l'action de cette hormone est encore incertain, ce qui restreint la valeur générale de la méthode. Mais l'insuline a pour effet constant et indiscutable de faire baisser le taux glycémique dans la circulation générale, et c'est pour cette raison que nous avons retenu l'épreuve de la tolérance au glucose, qui est précisément basée sur cette action.

Cette épreuve a été étudiée expérimentalement par divers auteurs, qui ont cherché à faire varier séparément les trois facteurs fondamentaux de la glyco-régulation : le facteur hypoglycémiant ou facteur insulinique, les facteurs hyperglycémiants et le facteur hépatique. L'analyse de ces travaux nous a montré que des divergences profondes subsistent encore concernant l'existence même et la signification des diverses phases de la courbe de tolérance au glucose. Devant la complexité du problème et l'incertitude des résultats acquis, nous nous sommes proposé d'étudier spécialement l'influence du facteur pancréatique et de mettre ainsi en évidence ce qui, dans la courbe, lui revient en propre. Dans ce but, nous avons effectué l'épreuve de la tolérance au glucose dans les conditions expérimentales suivantes : chien normal, chien totalement dépancréaté, chien partiellement dépancréaté, chien porteur d'une greffe de Hédon, chien à pancréas lentement atrophié par ligature et section des canaux excréteurs. Au total, sur la base des résultats antérieurs et de nos propres observations, nous avons pu établir

trois types de courbes du fonctionnement langheransien : courbes d'hypoactivité, d'hyperactivité et de dysactivité.

Nous avons alors appliqué ces schémas de fonctionnement à des états cliniques ou expérimentaux divers, notamment le diabète sucré chez l'homme, dans l'insulinisation prolongée chez le chien et chez l'homme, et enfin dans le jeûne de longue durée.

Ces recherches nous ont amené à étudier avec quelques détails certaines particularités du diabète du jeûne et à discuter de la valeur curatrice de l'insulinothérapie.

Dès le début de nos recherches nous avons été frappé des controverses que suscite, dans l'ordre théorique comme dans l'ordre pratique, le problème des concordances histologiques et physiologiques dans le pancréas endocrine. Beaucoup d'histologistes et de pathologistes admettent, au moins implicitement, que l'abondance du tissu insulaire mesure l'activité de l'organe. Mais de nombreux faits montrent que les choses sont plus complexes, et on a cherché, tout récemment encore, par des techniques histologiques plus satisfaisantes, à déterminer des tests précis de l'activité de la cellule langheransienne.

Mais, en tout état de cause, ces données strictement morphologiques renseignent surtout sur la phase d'élaboration de l'hormone; elles ne fournissent que des indications parcellaires ou contestables sur la phase d'exportation de ce produit. Or, c'est précisément cette phase qui intéresse le médecin et le physiologiste et c'est elle qu'il doit chercher à explorer. Il n'est pas certain, à priori, que ces deux phases de l'activité du pancréas endocrine varient toujours dans un sens parallèle; c'est ce que paraît montrer notamment le diabète du jeûne, où l'on constate, en même temps, une diminution de la tolérance aux glucides et une surcharge du pancréas en tissu insulaire et en insuline.

Le dosage de l'insuline, pratiqué sur des pancréas dont

on a déterminé par avance la richesse en tissu langheransien, montre qu'en fait la quantité d'insuline est proportionnelle à l'abondance de ce tissu; mais c'est seulement l'exploration fonctionnelle qui permet d'apprécier la valeur effective du pancréas, et c'est ce qui donne à ces méthodes d'investigation un réel intérêt théorique et pratique.

*
* *

Pendant deux ans et demi, nous avons poursuivi la réalisation de ce travail, qui n'a pas la prétention de démontrer plus qu'il n'apporte dans ce domaine encore plein d'inconnues. Nous aurions voulu étendre davantage l'expérimentation, de façon à donner plus de certitude aux résultats obtenus, mais le sort en a décidé autrement. La médecine expérimentale, comme toute science, est une école de modestie, de patience et parfois même de résignation.

Nous avons la satisfaction, cependant, d'apporter des résultats d'intérêt théorique certain et susceptibles d'être appliqués à la clinique humaine.

La partie expérimentale de ce travail a été réalisée dans les laboratoires de médecine expérimentale et d'histologie de la Faculté. MM. le Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste ont inspiré le sujet de notre thèse; ils nous ont guidé de leur autorité, nous prodiguant leurs conseils, nous dispensant largement leur aide manuelle, sans laquelle nos recherches eussent été impossibles.

La sollicitude dont ils nous ont toujours entouré fut notre meilleur réconfort. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

La partie clinique a été faite dans le service de clinique médicale de M. le doyen P. Mauriac. Nous avons trouvé, dans ses salles hospitalières où sa compétence groupait de nombreux diabétiques, le matériel nécessaire à nos recherches; il a même bien voulu nous confier certain malade de sa clientèle privée; nous avons été très touché de cette marque de

confiance. L'intérêt qu'il porta à nos recherches fut pour nous un précieux encouragement.

Si ce travail apparaît digne de ceux qui ont permis sa réalisation, que ce soit là un gage de notre gratitude à leur égard.

Nous remercions également M. le Professeur G. Dubreuil, qui nous a ouvert son laboratoire et fait profiter de ses conseils; MM. les Docteurs Blanchot, Denis, Dubourg, Lacouture et Lefèvre, qui nous ont permis d'étudier certains malades de leurs services.

Que M. le Docteur Deslandres, qui pratiqua tous les dosages d'insuline dont nous avons eu besoin, soit assuré de notre reconnaissance.

Merci enfin à tous ceux ou celles qui nous ont aidé : à sœur Gabrielle et à sœur Joséphine, qui nous ont permis l'observation minutieuse et la surveillance ultérieure des malades; à notre ami Castagnou, interne en pharmacie, qui fut notre collaborateur de tous les instants; à M. Bayle; à Mlle Cantorné, et au personnel du Laboratoire de médecine expérimentale.

CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ DES DIVERSES MÉTHODES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU PANCRÉAS INTERNE

I. — LES EPREUVES D'ORDRE STATIQUE

a) Dosage de l'insuline circulant dans le sang.

Les travaux de Zunz et La Barre [1] ont prouvé l'existence d'une insulinémie de base. Mais comment doser cette insuline en circulation ? Il ne peut être question de dosage chimique. Quant à la méthode biologique, qui consiste à mesurer le pouvoir hypoglycémiant du sang transfusé, elle est pratiquement inapplicable à partir de la grande circulation, où le taux de dilution est trop grand. Elle n'a pu être employée qu'à partir du sang veineux pancréatique, soit par transfusion (Hedon), soit par circulation croisée (Zunz et La Barre); c'est évidemment là un procédé qui ne peut sortir du laboratoire.

b) Etude de la glycémie basale.

Ce taux glycémique a été défini par Delaunay [2] ainsi qu'il suit : « Nous entendons par glycémie basale la teneur en glucose du sang veineux ou capillaire de l'individu normal au repos et à jeun, le dernier repas ayant eu lieu 12 à 16 heures auparavant. » Cette étude a fait l'objet d'une partie des rapports au Congrès de médecine de 1934 (La Barre, M. Labbé et R. Boulin, R. Lemieux et S. Leblond [3]). On ne peut conclure d'une hypoglycémie de base à l'existence d'une hyperinsulinémie de base : les hypoglycémies du jeûne, de l'hypopituitarisme, de l'hyposurrénalisme, des

lésions graves du foie..., en sont des exemples. Quant à l'interprétation d'une hyperglycémie de base, elle est au moins aussi délicate : c'est la question des états « hyperglycémiques simples » ou « prédiabétiques » de Marañon. En définitive, on ne peut conclure d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie de base à l'existence d'un hyperfonctionnement ou d'un hypofonctionnement pancréatique.

c) **Mesure de l'indice chromique résiduel (I. C. R.).**

Ce procédé a été proposé par MM. Polonowski et Warembourg [4], en 1931, comme « nouveau test d'insuffisance glycolytique ». Cette méthode s'adresse à la partie carbonée de l'indosé plasmatique; l'indice chromique résiduel est la différence entre l'indice chromique total (quantité de bichromate décinormal nécessaire à l'oxydation de 1 cm^3 de plasma déféqué à l'acide tungstique) et l'indice chromique glucosé (I. C. G.); : cet I. C. R. correspondrait vraisemblablement, d'après les auteurs, à l'acide lactique et à un mélange équimoléculaire de glycérol et d'acide pyruvique. « Cette méthode, disent les auteurs, n'atteignant guère que les composés à fonction alcool ou carbonyle, permet l'appréciation d'un indice d'oxydation beaucoup plus limité et plus fertile en enseignements biologiques et cliniques que ne pourrait l'être celle du carbone total. » Normalement, l'I. C. R. oscille entre 0,30 et 0,60, et le rapport $\frac{\text{I. C. G.}}{\text{I. C. R.}}$ entre 0,18 et 0,40. Les auteurs ont pratiqué des mesures dans divers états pathologiques et sont arrivés à des résultats dont nous extrayons les deux qui nous intéressent, et la conclusion finale :

1° I. C. R. est augmenté et $\frac{\text{I. C. G.}}{\text{I. C. R.}}$ normal, avec un azote résiduel normal dans les diabètes;

2° I. C. R. est augmenté en même temps que $\frac{\text{I. C. G.}}{\text{I. C. R.}}$ avec N résiduel normal, dans certaines insuffisances myocardiques et dans les glycosuries non diabétiques;

3° « En résumé, tout I. C. R. plasmatique supérieur à 0,60 (en dehors de l'urémie), toute élévation de cet indice 3/4 d'heure après ingestion de 100 grammes de glucose, révèlent un trouble du mécanisme glyco-régulateur de l'organisme. »

Cette épreuve est du même ordre que la constatation pure et simple d'une hyperglycémie, et ne renseigne pas plus sur la nature intime du trouble glyco-régulateur. Sans doute, la mesure de l'I. C. R. nous permet-elle d'entrer plus avant dans le mécanisme de la glyco-combustion; sans doute aussi semble-t-elle donner un moyen de différencier les diabètes vrais des glycosuries non diabétiques; mais quand on étudie de près la publication des auteurs précités, on s'aperçoit que les glycosuries qu'ils nomment « non diabétiques » sont simplement des glycosuries sans hyperglycémie.

De toute façon, cette épreuve ne décèle pas l'origine du trouble glycorégulateur qu'elle permet de dépister, peut-être d'ailleurs plus facilement qu'on ne l'aurait fait en ne jugeant que sur le taux de la glycémie. Binet et Polonowski [5] ont bien montré que l'I. C. R. augmentait après la dépancréatisation chez le chien; Polonowski, Warembourg et Driessens [6-7] ont également établi que l'injection d'insuline amène une baisse de l'I. C. R.; mais la réciproque n'est pas vraie, la thyroxine et les extraits spléniques possédant la même propriété.

d) **Mesure de l'écart glycémique capillaire-veineux.**

Cet écart mesurerait la quantité de glucose retenue par les tissus, sous l'action de l'insuline en circulation; il serait donc en rapport avec le taux de l'insulinémie de base. Nous discuterons cette épreuve dans le groupe suivant.

e) **Mesure du quotient respiratoire.**

Elle sera également étudiée dans le groupe suivant.

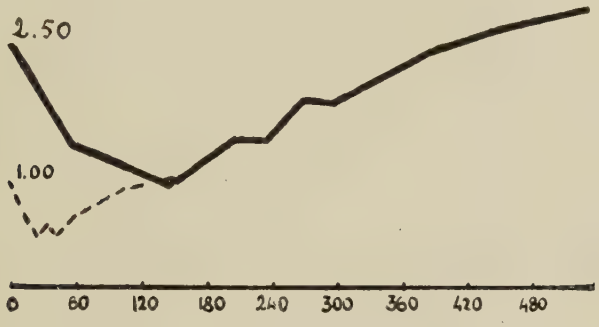
II. — LES EPREUVES D'ORDRE DYNAMIQUE

a) Epreuve de l'hypoglycémie insulinique.

Elle a été proposée tout d'abord par Radoslaw [8], puis utilisée par divers auteurs, dont Sendrail [19], comme « test de tolérance à l'insuline ». Elle consiste à injecter une certaine quantité d'insuline (12 unités en général) au sujet, de préférence par voie veineuse (car les phénomènes produits sont plus constants et plus réguliers), et à suivre l'évolution du taux glycémique dans les heures qui suivent. Voici comment cette épreuve peut servir à rechercher l'origine d'un trouble de la glyco-régulation. Quand on l'effectue chez un sujet normal, on détermine une chute du sucre sanguin qui se produit rapidement et régulièrement dans la 1/2 heure qui suit l'injection; puis la glycémie remonte progressivement à sa valeur initiale en une à deux heures. La courbe présente ainsi une ligne descendante et une ligne ascendante. Norgaard et Thayssen [10] ont proposé d'appeler la première ligne d'assimilation, parce qu'elle correspondrait au temps où le glucose disparaît dans les tissus sous l'influence de l'insuline; et la deuxième ligne de restauration, parce qu'elle s'inscrit pendant la phase de recharge glycémique. Ces deux lignes délimitent une aire d'hypoglycémie que l'on peut décomposer en aire d'assimilation et aire de restauration, ainsi qu'il a été proposé par E. Aubertin et E. Trinquier [11].

Quand on effectue la même épreuve chez les diabétiques, on obtient des courbes qui diffèrent de la courbe du sujet normal : Hess Thayssen [12], M. Labbé, R. Boulin, Escalier et Uhry [13-14], Beaudouin, Lewin et Azerad [15]. Il est très instructif de voir d'abord ce que l'on obtient chez le chien dépancréaté : des expériences de cet ordre ont été rapportées par E. Aubertin et R. Castagnou [16], et les résultats en sont synthétisés dans la figure ci-contre (courbe 1).

Ces mêmes caractéristiques de courbe ont été trouvées par Thayssen chez certains diabétiques. Nous en avons aussi rencontré personnellement. Mais tous les diabétiques ne réagissent pas de la même façon, ainsi que Beaudouin et ses collaborateurs l'ont bien noté. Nous en rapportons deux exemples dans les courbes ci-contre (courbes 2 et 3). Ce comportement différent des diabétiques a justement permis à E. Aubertin et Grèze de proposer une classification des diabètes [17]. De plus, Thayssen avait décrit un accident en forme de « dent » s'inscrivant chez l'individu normal, au début de la phase de



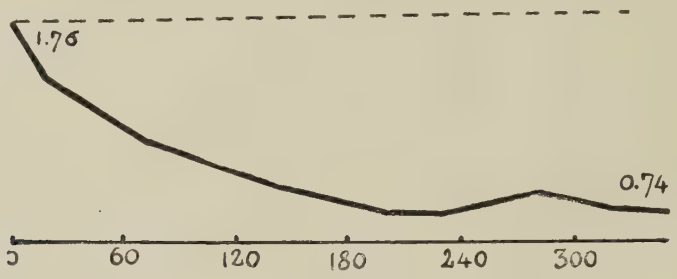
Courbe 1. — Hypoglycémie insulinique.
Courbes obtenues avant (- - -) et après (—) dépancréatisation.
(D'après E. Aubertin et R. Castagnou.)

restauration et qui porte aujourd'hui le nom de « phase de Thayssen » : R. Castagnou [18] a pensé que cet accident était peut-être dû à la réaction du pancréas endocrine sous l'effet de l'adrénalinémie réactionnelle à l'injection d'insuline : vague d'insulinémie endogène. L'étude de cette « phase de Thayssen » pourrait donc servir à apprécier l'aptitude réactionnelle du pancréas. Et le fait est qu'elle disparaît dans les courbes des chiens dépancréatés.

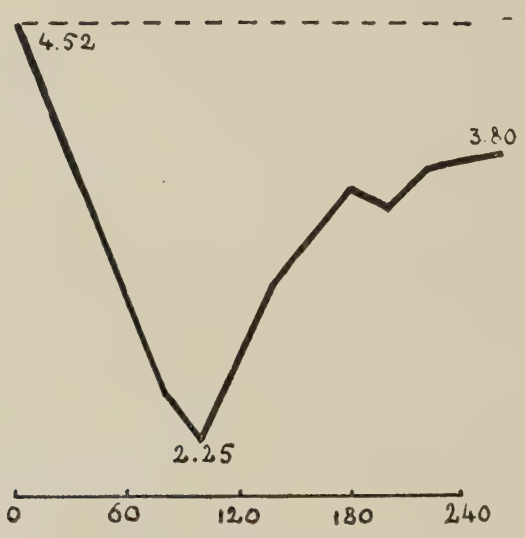
En résumé, on pourrait donc admettre que l'épreuve de l'hypoglycémie à l'insuline peut servir à déceler une insuffisance de la sécrétion endocrine du pancréas.

Cependant, comme le dit E. Aubertin, « le mécanisme des

modifications apportées à la réactivité de l'organisme vis-à-vis de l'insuline n'est cependant pas encore élucidé; et il est difficile de dire si seules les hyperglycémies par déficit insu-



Courbe 2.



Courbe 3.

Courbes d'hypoglycémie insulinique obtenues par injection intraveineuse de 1/4 d'unité par kilo, dans un diabète bronzé (courbe 2) et dans un diabète infantile (courbe 3).

laire entraînent une telle augmentation des effets hypoglycémiants de l'hormone » [19].

La courbe d'hypoglycémie insulinique, comme tout phénomène biologique, n'est qu'une résultante. C'est toute la question de l'hypersensibilité à l'insuline qui se pose ici,

dans laquelle il faut tenir compte de l'état des réserves glycogéniques et de l'état de réactivité du complexe hormonal hyperglycémiant. La courbe n° 2 en est un exemple; elle a été, en effet, obtenue dans un cas de diabète bronzé où nous pensons avoir pu mettre en évidence à la fois une déficience insulaire et surrénale et un appauvrissement des réserves glycogéniques (obs. XIV, p. 123).

En résumé, l'épreuve de l'hypoglycémie provoquée par l'insuline donne des résultats curieux, mais d'une interprétation encore difficile.

b) Epreuves basées sur la production d'une vague d'insulinémie réactionnelle.

Diverses substances se sont montrées capables de produire une excitation sécrétoire des îlots de Langherans avec hausse de l'insulinémie. Les expériences de Zunz et La Barre [1] ont montré qu'une injection d'*adrénaline* déclenche une décharge d'insuline par les veines pancréatiques. Mais, d'après les courbes rapportées, il semble que l'adrénaline n'agit que par l'intermédiaire de l'hyperglycémie.

En ce qui concerne la *thyroxine*, les résultats sont plus confus.

J. Freud et Saadi-Nazim [20] ont montré qu'une injection intraduodénale d'*acide chlorhydrique* produit une hypoglycémie. L. Gley et R. Hazard [21], utilisant la transfusion de sang veineux pancréatique, prouvèrent qu'il se produisait effectivement une décharge d'insuline. L'acide chlorhydrique produisait donc une excitation sécrétoire à la fois du pancréas externe (notion ancienne) et du pancréas interne (notion nouvelle), l'agent producteur était la « *sécrétine* », découverte par Bayliss et Starling. La Barre et Ledrut [22-23-24-25] ont repris ces travaux et sont arrivés à extraire de la sécrétine une substance qui, *per os*, avait la propriété de produire une hypoglycémie; ils pensaient avoir ainsi séparé le principe insulotrope de la sécrétine, qu'ils dénom-

mèrent, pour cette raison, « incrétine ». Mais, par la suite, ils constatèrent que ce pouvoir hypoglycémiant persistait après pancréatectomie. Il ne pouvait donc s'agir d'une excitation insulaire. L' « incrétine » possédait, en elle-même, une propriété directement hypoglycémiante.

Des épreuves de L. B. Winter et W. Smith [26], de M. A. Magenta [27], de Forrest [28], de Zunz et La Barre [1], il semble résulter que « les *extraits parathyroïdiens* renforcent l'action hypoglycémiante de l'insuline et de la guanidine en excitant la production d'insuline » (La Barre). On pouvait donc espérer interroger l'état du pancréas endocrine de cette façon. Olmer, Paillas et Sicnasi [29] ont appliqué ce procédé chez un certain nombre de diabétiques. « L'injection intraveineuse, disent-ils, de 20 unités de para-hormone détermine chez les sujets diabétiques une baisse constante du taux glycémique... Les diabétiques avec dénutrition sont ceux qui paraissent le mieux réagir. » Ces résultats confirmés par Ferrannini [30] infirment l'hypothèse précédente, à première vue tout au moins, et ne permettent pas d'utiliser cette méthode dans l'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine.

Anselmino et Hoffmann [31] ont préparé, à partir de l'*hypophyse*, une substance qui, injectée à des animaux, produit une hypoglycémie; à l'autopsie, on trouve une hyperplasie insulaire du pancréas; enfin, cette action hypoglycémiante manque totalement chez le chien dépancréaté. Ces constatations permettent de penser qu'il y a eu stimulation sécrétoire des îlots de Langherans, d'où le nom de « *pancréato-stimuline* ». Ce serait là un moyen élégant et rapide d'interroger le pancréas endocrine. Malheureusement, la pancréato-stimuline n'est pas livrée commercialement.

Les *excitants du vague* devraient amener une insulinosécrétion, comme les expériences de La Barre [1] l'ont établi chez le chien dans des conditions expérimentales bien précisées. La découverte de substances telles que l'acétylcholine, et surtout de la vagotonine de Santenoise, pouvait

faire espérer leur emploi dans l'exploration fonctionnelle du pancréas insulaire. Mais les recherches cliniques et même expérimentales, par l'inconstance de leurs résultats, n'ont pas réalisé ces espérances, comme Hazard [32] le rappelait dans un article récent.

Enfin, d'autres moyens sont susceptibles de produire une hyperplasie insulaire. Mais il n'est pas prouvé qu'en même temps il y ait exportation provoquée de cette insuline. Pour obtenir cet effet, c'est à l'hyperglycémie que, pratiquement, l'on a recours, cette hyperglycémie pouvant être produite de deux façons : par injection d'adrénaline ou par apport de glucose (injection intraveineuse ou ingestion d'une solution sucrée). L'épreuve à l'adrénaline présuppose l'existence, dans le foie, de réserves glycogéniques suffisantes; sinon l'hyperglycémie sera minime, peut-être trop faible pour exciter la sécrétion insulaire.

Finalement, c'est l'administration de glucose qui est la plus couramment employée. A l'hyperglycémie ainsi produite, le pancréas répond par une décharge d'insuline dont l'existence a été démontrée par Zunz et La Barre [1] dans leurs expériences de circulation croisée. La mesure de cette réponse insulinienne donnera donc la valeur fonctionnelle du pancréas endocrine. C'est dans ce but qu'ont été proposées les épreuves suivantes :

1° Recherche de l'action hypoglycémiante du sang circulant après ingestion de glucose. — Staub [33] a été le premier à effectuer cette expérience : chez un diabétique, il a pu déterminer une chute notable de la glycémie, en lui injectant 400 à 500 cm^3 de sang provenant d'un sujet normal qui avait ingéré quelque temps auparavant un repas riche en glucides. Il restait à savoir ce que donnerait cette épreuve à partir de sujets diabétiques. Ces recherches ont été faites par Boller, Uberrack et Falta [34]; ils ont tout d'abord confirmé l'expérience de Staub, à partir de sujets normaux après repas glucidique, chez lesquels ils ont pu alors mettre

en évidence une insulinémie dont le taux variait de 1 à 2 unités par 100 cm³ de sang. Chez les diabétiques, au contraire, ils n'ont pas trouvé de pouvoir hypoglycémiant du sang dans les mêmes conditions; chez certains diabétiques insulino-résistants, ils ont même observé une action hyperglycémiante.

Ce procédé est malheureusement peu pratique et ne peut guère être employé dans la pratique courante. Enfin, on verra ultérieurement que, chez certains sujets, la réponse insulinienne est plus tardive que normalement, de sorte qu'elle pourra ne pas être décelée par la transfusion faite une seule fois à un horaire fixe.

2° Etude de l'écart glycémique capillaire-veineux après absorption de glucose. — Elle a été faite tout d'abord par Foster [35], puis a été étudiée par de nombreux auteurs tels que Frank, Nothmann et Wagner [36], Viechman, Hoet [37], Hansen et Roulaud, Depisch et Hasenohrl [38-39]. Foster déclare, d'une part, que, chez l'homme et le chien, la différence entre les glycémies capillaire et artérielle est si petite que l'on peut pratiquement identifier les deux sangs; il montre, d'autre part, qu'entre les sangs capillaire et veineux, on peut déceler de très petites différences, le taux le plus bas étant celui du sang veineux.

Sous l'influence d'un excès de glucose circulant, cette différence capillaire-veineuse augmenterait par suite de la fixation du glucose dans les tissus sous l'action de l'insuline déversée. Dans des travaux parus en 1928, puis en 1929, Depisch et Hasenohrl rapportent leurs résultats obtenus chez 70 sujets divers après l'absorption de glucose (solution à 10 p. 100, bue par gorgées égales dans le cours d'une 1/2 heure).

Chez les sujets normaux, ils ont trouvé une forte différence entre les glycémies capillaire et veineuse, le maximum étant atteint au bout de 1/2 heure à 1 heure. Chez les diabétiques, ils ont trouvé, en général, une différence légère entre

ces deux glycémies; parfois même, cette différence a manqué complètement; par contre, dans certains cas de diabète insulino-résistant, ils ont relevé des différences de l'ordre de celles rencontrées chez les sujets bien portants.

Chez les sujets gras, les auteurs ont trouvé des différences normales dans les cas d'adiposité stationnaire, et, au contraire, des différences considérables dans les cas d'obésité progressive, résultats qui cadreraient avec les idées de leur maître Falta sur l'origine des obésités.

Frank, Nothmann et Wagner ont observé, après injection intra-artérielle d'insuline, une augmentation de la différence capillaire-veineuse qui atteint son maximum au bout de 30 à 40 minutes.

Mais ces résultats sont en contradiction avec ceux de nombreux expérimentateurs : Chauveau et Kaufmann [40], dès 1893, ne trouvaient aucune différence entre les chiens normaux et dépancréatés. Mauriac et Aubertin [41-42] faisaient la même observation et notaient, de plus, que la différence capillaire-veineuse n'augmentait pas sous l'action de l'insuline.

Des recherches en cours, de Grott [43], de Landau, Hercenberg et Beiless [44], confirment ces dernières observations.

Ces auteurs trouvent que la différence capillaire-veineuse est en moyenne aussi grande chez le diabétique que chez le sujet normal et qu'il n'y a pas de proportionnalité entre la valeur de cette différence, d'une part, et l'état de gravité ou d'amélioration du diabète, d'autre part; au cours de l'hyperglycémie provoquée, ils trouvent que cette différence ne varie pas proportionnellement au taux de l'insulinémie; dans l'épreuve de Radoslaw, ce manque de parallélisme se retrouve, la différence capillaire-veineuse pouvant même s'inverser au moment de l'hypoglycémie maxima. Finalement, les auteurs concluent : « Les muscles des diabétiques n'ont pas perdu leur pouvoir d'absorber et d'utiliser le glu-

cose; ces fonctions sont sans cesse entretenues et s'exercent en dehors de l'action de l'insuline. »

Ainsi donc, l'hypothèse primitive de Foster, admise par Falta et son école, serait controuvée; où se trouve la vérité ? Il est impossible encore de le fixer en l'état actuel de nos connaissances. Cette question de la glyco-régulation extra-insulinienne a été récemment reprise dans la thèse de Darnaud [45] : nous l'exposerons en détails dans des paragraphes ultérieurs.

3° L'étude du quotient respiratoire après ingestion de glucose. — Chez un sujet normal recevant une alimentation mixte, le quotient respiratoire est de 0,80 environ; il s'élève et tend vers 1 quand le métabolisme s'effectue surtout aux dépens des glucides. Sa valeur servirait à apprécier l'insulinémie (Wishnofsky M. et Byron C. S. [46], s'il était démontré que l'insuline préside à la glyco-combustion. On l'a cru à un moment. Les notions actuellement acquises ont ruiné cette conception. Voici, en effet, ce que l'on observe : *a*) le Q. R. baisse chez le chien dépancréaté et ne remonte pas après absorption de glucose, à moins qu'on ne lui fournisse en même temps de l'insuline; *b*) le Q. R. baisse chez le chien normal auquel on injecte des extraits hypophysaires; *c*) le Q. R. d'un chien dépancréaté remonte à la normale après hypophysectomie; chez un tel chien, l'administration de glucose amène une hausse du Q. R. (Houssay et Biasotti [47]); *d*) dans un poumon isolé et perfusé, Binet [48] a montré que la même hausse du Q. R. se produisait après injection de glucose + insuline, ou de glucose seul; *e*) enfin, on a observé que d'autres substances accroissent le Q. R., et ceci sans que l'on puisse faire intervenir une décharge secondaire d'insuline; ainsi, l'α-di-nitro-phénol, ou « thermol » de Magne, Mayer et Plantefol [49], parce qu'il augmente les oxydations cellulaires; ainsi encore l'adrénaline, non point par accroissement des combustions glucidiques, mais par la formation de CO^2 en excès, lui-même dû à la décomposition

de la réserve alcaline sous l'action de l'acide lactique provenant de la glycogénolyse. En résumé, l'insuline ne paraît pas intervenir directement dans la détermination du Q. R.; « elle oriente le métabolisme vers la glycocombustion » (Delaunay [2]), mais sans intervenir dans cette combustion elle-même. Ainsi donc, rien n'autorise à utiliser la mesure du Q. R. comme procédé d'exploration de la fonction insulinienne.

4° Toutes les autres épreuves sont des variantes de l'*épreuve plus générale de « la tolérance aux glucides »*. Toutes, elles consistent à déterminer une hyperglycémie chez le sujet en expériences, et à suivre, dès ce moment, l'évolution de la glycémie. Elles diffèrent entre elles en ce que chacune ne considère qu'un des côtés du problème. Ainsi nous paraît-il indiqué d'étudier tout d'abord, d'une façon complète et purement objective, quelle est, dans ces conditions, la courbe évolutive de la glycémie. Nous verrons ensuite les caractéristiques de chacun des divers procédés proposés.

L'emploi des administrations de glucides dans le but d'explorer certaines fonctions organiques remonte à Colrat [50], qui décrivit « l'épreuve de la glycosurie alimentaire ». Par la suite, on essaya de serrer de plus près le phénomène en suivant, non plus la glycosurie, mais la glycémie. Ce fut le « test de l'hyperglycémie alimentaire » de Baudouin [51], qui fut dès lors utilisé en France et à l'étranger. Différents sucres ont été employés : le lévulose, le galactose, le fructose, des sucres lévogyres ou dextrogyres, employés isolément ou concomitamment, des dextrines, l'amidon, etc., le glucose surtout, qui, d'après Folin et Berglund [52], serait, plus que tout autre glucide, apte à déterminer une hyperglycémie. La voie d'introduction du glucose peut être intraveineuse; certains auteurs l'ont préconisée dans le but de soustraire l'épreuve aux influences variables de l'absorption intestinale. Elle peut être digestive : buccale, duodénale, rectale. La voie rectale (Rubino et

Varela [53]) n'est guère utilisée et d'ailleurs d'efficacité discutable (Scott et Zweighaft [54]); la voie duodénale serait la meilleure d'après Rathery et Laurent [55], mais c'est la voie buccale qui, pour des raisons de commodité pratique, est le plus souvent employée. La dose varie suivant les auteurs : de 100 à 150 grammes pour Baudouin [51], à 20 et même 10 grammes pour Staub [56]. Enfin, le volume de l'eau de dissolution varie également suivant les auteurs. Ainsi, la solution glucosée étant ingérée, quelle est la courbe glycémique qui se produit ? Groupant les nombreux travaux effectués à ce sujet, voici ce que, en résumé, l'on peut observer :

1. *Une hypoglycémie précoce pré-hyperglycémique.* — Elle se produit le plus habituellement dans les cinq premières minutes; il est rare qu'elle apparaisse au bout d'un quart d'heure. Sa fréquence est très variable, de l'avis de tous les auteurs; elle a été signalée par Meyer [57] chez des vagotoniques et des ictériques; M. Labbé, Boulin et Petresco [75] l'ont trouvée chez 14 sujets sur 28. Son intensité est également très variable, qui va de — 0 g. 17 à — 0 g. 54, en valeur relative. Sa durée est très brève, de quelques minutes en général; M. Labbé rapporte des observations où elle persistait encore au bout de vingt minutes, mais il s'agissait alors de cas nettement anormaux. Goffin [58] signale qu'une injection d'atropine ou de pilocarpine empêche sa production.

2. *La phase hyperglycémique.* — C'est la phase constante et classique de l'épreuve, celle qui, pendant longtemps, fut la seule étudiée. Dans une première période, la glycémie s'élève, atteint un taux maximum, puis redescend. Très variable était l'appréciation des résultats. Certains auteurs s'attachaient à l'étude de la partie ascendante; rapportons ici les observations de Hansen [59], qui nota parfois, durant cette partie de la courbe, la production d'oscillations que M. Labbé [75] rapproche de l'hypoglycémie pré-hyperglycémique. D'autres auteurs n'attachaient d'importance qu'à la

valeur ou à l'horaire de l'hyperglycémie maxima. D'autres enfin jugeaient préférable l'étude de la phase descendante, ou la considération de la durée de l'hyperglycémie. Ces hésitations, jointes aux variations dans les doses de glucose administrées, rendaient les résultats difficilement comparables entre eux. M. Labbé [57] codifia l'épreuve ainsi qu'il suit :

Pour un homme adulte, moyen, ingestion de 50 grammes de glucose pur, sans dextrines, dans 150 grammes d'eau: prises de sang et dosage de la glycémie avant l'ingestion, et 1/2 heure, 1 heure, 2 heures, 3 heures après; construction d'une courbe en portant sur un des axes les heures, sur l'autre le taux de la glycémie, 1 centimètre correspondant respectivement à 1 gramme et à 1 heure.

Sous ces conditions précises, voici quels sont les résultats normaux : *Hyperglycémie maxima de* + 0 g. 14 *à* + 0 g. 34 *en valeur relative, se produisant au bout d'une demi-heure; durée totale :* 1 *à* 3 *heures; aire du triangle d'hyperglycémie :* 0 *cm*^{3} 20 *à* 0 *cm*^{3} 40. Pour O. Hirsch [60], ces variations individuelles, toutes choses égales par ailleurs, tiendraient en partie à l'état constitutionnel du sujet.

Enfin tous les auteurs ont noté que cette phase d'hyperglycémie n'était pas proportionnelle à la quantité de glucide absorbée.

Rathery et Cosmulesco [61] ont étudié, sous ces mêmes influences, les variations du sucre protidique; ces recherches ne semblent pas avoir été poursuivies.

3. *L'hypoglycémie tardive post-hyperglycémique.* — Elle a été signalée pour la première fois par von Brazol en 1884 [62], qui observait, chez le chien, une hypoglycémie notable 2 heures après l'injection intraveineuse de 3 grammes de glucose par kilogramme.

Bang [63], en 1913, constate le même fait chez le lapin. Chez l'homme, des observations concordantes étaient faites depuis longtemps également : Stenstrom, Malmros, Bonninger [64], en 1908; Frank [65], en 1911; Hammam et Hirsh-

mann [66], Goetzky [67], en 1920; Traugott, en 1922; Staub [68], en 1926, faisaient des remarques analogues chez l'individu normal. Des recherches plus complètes ont été effectuées tant chez l'animal que chez l'homme par Depisch et Hasenohrl [69-70], Folin et Berglund [52], Kylin [71], Du Vignaud et Karr [72], Houssay, Lewis et Foglia [73], Boulin [74], M. Labbé, Boulin et Petresco [75], Kepinov et Petit-Dutaillis [76], Polonovsky et Duhot [77-78], Vladesco [79].

Voici quelles seraient les caractéristiques de cette partie de la courbe chez les sujets normaux :

Fréquence. — A ce sujet, les opinions varient : pour Stenstrom, cette hypoglycémie n'est nullement exceptionnelle; Malmros ne la trouve que dans 40 p. 100 des cas. Pour d'autres, c'est un phénomène constant chez tout sujet normal : tel est l'avis en effet de Barrenscheen et Eisler [130], de Depisch et Hasenohrl, de Falta, de Nielsen, de Boulin, de M. Labbé, Boulin et Petresco. Sawada [80] signale que cette hypoglycémie ne se produirait pas avec l'emploi du galactose.

Divers auteurs ont cru observer que cette hypoglycémie ne se produisait qu'après ingestion glucosée, et non après injection intraveineuse. Il n'en est rien, et elle tend à se produire dès qu'une hyperglycémie est réalisée, quel que soit le mécanisme de cette hyperglycémie.

Horaire. — Elle débuterait habituellement 2 à 3 heures après l'ingestion de 100 grammes de glucose en solution décinormale, d'après les recherches de Depisch et Hasenohrl. Pour M. Labbé, Boulin et Petresco, utilisant l'épreuve standard d'hyperglycémie décrite plus haut, l'hypoglycémie apparaîtrait avant 2 heures chez le sujet normal.

Intensité. — De 10 à 20 milligrammes pour Depisch et Hasenohrl (100 g. de glucose), de 16 milligrammes pour M. Labbé et ses collaborateurs (50 g. de glucose).

La petite intensité du phénomène explique l'absence habi-

tuelle de petits signes d'hypoglycémie; il en a été signalé, cependant, parfois, même chez des sujets normaux.

De même que nous signalions plus haut qu'il n'y avait pas de rapport entre le taux de l'hyperglycémie maxima et la dose de glucose ingérée, de même il ne semble pas que l'hypoglycémie soit proportionnelle au taux atteint par l'hyperglycémie. A ce sujet, M. Labbé a calculé le rapport des hyperglycémie et hypoglycémie maxima : il trouve, chez le sujet normal, une moyenne de 0,78, mais il a observé parfois une inversion du rapport : 1, 11; 1, 40; 1,41 et même 2,64.

Durée. — La plupart du temps, les courbes ne sont pas assez prolongées pour que l'on ait pu saisir le retour à la glycémie de départ. Dans les publications de M. Labbé, nous avons trouvé quatre observations complètes : la durée moyenne y était de 20 minutes à 1 h. 40.

Aire totale. — Nous ne l'avons pas trouvée signalée. Ce qui s'explique par le fait que les dosages n'ont jamais été assez prolongés et suffisamment rapprochés pour que l'on pût certifier l'exactitude du tracé.

Enfin, signalons que les effets encore plus tardifs produits par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée ont été recherchés par Ou Kouang Ing [81], au cours des jours suivants. Ces observations sortent du cadre de notre étude.

*
* *

Telles sont les différentes phases qui, chronologiquement, peuvent se présenter au cours de l'épreuve de la tolérance aux glucides. Chacune d'elles a été prise comme élément d'appréciation du trouble glyco-régulateur. Nous ne nous occuperons ici que des épreuves les plus courantes et qui prétendent étudier, non point le trouble glyco-régulateur en général, mais plus précisément le fonctionnement du pancréas endocrine. Ce sont :

α. L'épreuve de Depisch et Hasenohrl. — Ces auteurs [69-70] ont proposé l'étude de la partie descendante de la phase hyperglycémique, et plus particulièrement de la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique. Ils avaient constaté l'augmentation de cette phase au cours des cures d'engraissement par le petit déjeuner sucré préconisées par leur maître Falta; or, l'on savait, d'autre part, que les alimentations riches en glucides produisent également une augmentation du tissu langheransien. Le rapprochement devait forcément venir à l'esprit.

La phase d'hypoglycémie réactionnelle semblait donc mesurer l'activité fonctionnelle du pancréas endocrine.

β. L'épreuve de Staub-Traugott et de Hirschlorn-Sélinger. — Staub [33] avait remarqué que l'hyperglycémie produite par une ingestion de glucose ne dépend pas de la quantité de glucose ingéré; et que la répétition des doses (ingestion de 10 grammes de glucose toutes les demi-heures) n'augmente pas l'hyperglycémie : il constatait même la production d'une moins forte hyperglycémie et même d'une hypoglycémie paradoxale (phénomène connu aujourd'hui sous le nom d'effet Staub). Ce phénomène a été vérifié par Thalheimer [82], Raines, Perry et Buttles [83], Van de Velde [84], Goetzky [67], Hammam et Hirschman [66]. Traugott [85] a repris ces recherches expérimentales, a retrouvé le phénomène et a proposé une épreuve clinique destinée à explorer le fonctionnement endocrine du pancréas. Elle consiste à faire absorber au sujet une première quantité de 20 grammes de glucose, puis, une heure après, une deuxième quantité de 50 à 100 grammes. Chez le sujet normal, il ne doit pas se produire d'hyperglycémie, ou seulement une hyperglycémie moindre après la deuxième ingestion. Elle se produirait, au contraire, chez les sujets diabétiques. Ces faits, dans l'ensemble, ont été confirmés par Jonas, Millet et Teller, Herzog [86], chez les diabétiques, et par Wiechman chez les individus normaux.

Hirschlorn et Selinger [87] opèrent différemment : deux prises de 50 grammes de glucose à une demi-heure d'intervalle. On établit la glycémie au moment de la deuxième prise, puis une demi-heure, une heure et deux heures plus tard. Normalement, seul le premier dosage de sucre du sang doit montrer une hyperglycémie; tandis que, chez le diabétique, l'hyperglycémie reste constante pendant toute la durée d'observation.

L'effet Staub paraît certain. Il est interprété le plus généralement comme étant dû à la décharge insulinienne post-hyperglycémique. C'est pourquoi les épreuves ci-dessus prétendent interroger le pancréas endocrine. Mais ces épreuves ne paraissent pas constantes dans leurs résultats, et l'explication de ce fait est facile, même en admettant le mécanisme invoqué : la décharge insulinienne, chez tous les individus, ne se produit pas exactement au même horaire; nous avons vu plus haut la variabilité de la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique. Or, pour que la deuxième onde alimentaire de l'épreuve de Traugott ne produise pas d'hyperglycémie, il faut qu'elle se fasse au moment même du maximum d'activité de l'insulinémie réactionnelle; sinon, elle s'inscrira par une onde hyperglycémique : et l'on ne pourra pourtant en conclure à l'absence de réponse insulinienne. Svartz et Enockson [88] font également cette remarque. Pour notre part, nous avons effectué à diverses reprises ces épreuves chez le chien normal; nous n'avons pas réussi à obtenir des effets réguliers. Malmros [89], Salen et Nyren [90] ont également signalé l'inconstance de ces épreuves et l'irrégularité des résultats.

γ. L'épreuve de Max Vauthey [91]. — C'est encore une variante du même principe : ingestion, le matin à jeun, pendant 7 jours, de 50 grammes de glucose; évaluation de la glycémie à jeun, avant et après ce traitement. La baisse de cette glycémie indiquerait un bon fonctionnement pancréatique.

Juste dans son principe, nous semble-t-il, cette méthode, qui serait d'une grande simplicité d'emploi, n'est certainement pas toujours exacte dans son interprétation : le taux de la glycémie à jeun dépend d'autres facteurs que la valeur fonctionnelle du pancréas, comme nous l'avons vu plus haut. Et même chez le même sujet normal, on sait bien que ce taux de glycémie peut varier : Mauriac, Broustet et Dupin [92]. Si donc cette épreuve peut être utilisable dans les cas d'hyperinsulinisme, elle ne paraît pas applicable dans les cas d'hypofonctionnement pancréatique.

δ. L'épreuve d'hyper-hypo-glycémie provoquée. — Cette épreuve, proposée par Koref et Régler [93], 1926, a surtout été employée et mise au point par Moutier et Camus [94]. Elle consiste à injecter simultanément du glucose et de l'insuline. Chez le sujet normal, il se produit finalement une hypoglycémie supérieure à celle que l'on aurait obtenue par la simple injection d'insuline. Il est clair que cette épreuve hybride est elle-même basée sur l'existence de l'hypoglycémie post-hyperglycémique, qui se surajoute alors à l'hypoglycémie insulinienne.

III. — EPREUVES DE SATURATION

Woodyatt, Sansum et Wilder [95] ont cherché à apprécier la tolérance d'un organisme aux glucides, en injectant, d'une façon continue, une solution glucosée par voie veineuse. Utilisant des solutions de plus en plus concentrées, ils constatèrent que la glycosurie apparaissait pour une injection apportant 0 g. 8 par kilo et par heure. Ce chiffre représentait, pour eux, la tolérance maxima de l'organisme vis-à-vis des glucides.

Plus tard, Wierzuchowsky et ses collaborateurs, Gadomska, Pieskov, Gostynska, Fiszel [96-97-98-99-100-101], reprirent cette question, qu'ils étudièrent en détail. Ils utilisent des chiens soumis depuis longtemps à un régime mixte fixe, et

ils injectent par voie veineuse, d'une façon continue et régulière, et durant 6 à 10 heures, des solutions glucosées de plus en plus concentrées; ils réalisent ainsi des injections apportant de 1 à 9 grammes de glucose par kilo et par heure. Dans ces conditions, voici ce qu'ils observent :

1° La glycosurie apparaît pour une vitesse de 1 g. kilo-heure; elle est alors de 0,4 p. 100 de la quantité injectée. Elle augmente ensuite au fur et à mesure que les solutions se concentrent pour atteindre 50 p. 100 de la quantité administrée, quand l'injection apporte 8 g. kilo-heure. L'optimum d'utilisation se produit donc pour une vitesse de 1 g. kilo-heure, où 99,6 p. 100 du glucose administré sont assimilés. Il est à remarquer que cette vitesse optima est justement celle qui est admise pour l'absorption intestinale dans les conditions physiologiques;

2° La glycémie s'élève tout d'abord légèrement, durant les premiers moments de l'expérimentation (phase initiale), puis redescend et se stabilise (phase seconde); elle reste alors étale jusqu'à la vitesse de 6 g. kilo-heure, où elle est de 10 à 15 grammes. A partir de cette concentration, elle s'élève progressivement, atteignant 25 à 35 grammes pour une vitesse de 8 g. kilo-heure.

3° Les auteurs ont poussé leurs recherches plus loin, et ont suivi le comportement du taux de la lactacidémie, des réserves glycogéniques, les variations du quotient respiratoire. Ils arrivent à cette conclusion intéressante : « à 6 g. kilo-heure, il se fait donc un équilibre entre l'apport, l'assimilation et l'élimination ». C'est à cette vitesse que l'organisme donne le maximum de ses possibilités. Au-dessus, tout glucose administré l'est en pure perte; il est entièrement éliminé, sans subir de dédoublement en acide lactique, sans donner une action dynamique spécifique, restant non oxydé. Il y a bien alors un état diabétique. C'est ce que l'auteur a décrit sous le nom de « diabète par surabondance ».

Ces recherches de Wierzuchowsky n'ont pas été faites dans le but d'explorer le pancréas endocrine. Il est certain, néan-

moins, que cette épreuve, qui mériterait bien le nom d'épreuve de saturation, permet d'explorer les possibilités maxima de l'organisme et non plus les possibilités vis-à-vis d'un apport glucosé transitoire. Mais, dans ces possibilités, quelle est la part qui revient au pancréas endocrine ? Car celui-ci n'est pas le seul facteur de la tolérance glucidique. C'est d'ailleurs là un problème qui se pose pour toute épreuve d'exploration fonctionnelle du tissu langheransien et qui sera étudié dans son ensemble à la fin de ce chapitre.

Mais, dès à présent, remarquons qu'il est difficile, dans l'état de nos connaissances, de fixer d'une façon certaine le taux de la tolérance maxima à l'état normal.

Celle-ci peut être appréciée, en effet, de deux façons :

a) ou bien on appellera tolérance maxima, le taux à partir duquel tout apport de glucose en surplus est entièrement éliminé sans que le métabolisme en ait été modifié. Dans ce cas, ce sera 6 grammes par kilo et par heure;

b) ou bien on appellera tolérance maxima le taux à partir duquel la glycosurie apparaît; ce sera alors de 0,8 à 1 gramme par kilo et par heure, selon les recherches concordantes de Woodyatt, Wierzuchowsky et leurs élèves.

IV. — L'EXAMEN SERO-INTERFEROMETRIQUE DE HIRSCH

Cette méthode, basée sur la théorie des ferments de défense d'Abderhalden, devait trouver dans le diabète un champ fécond de recherches et de résultats. Sur 30 cas de diabètes authentiques, Schulman, Schwab et Guillaumin [102] ont trouvé 15 fois un hypofonctionnement du pancréas endocrine, 3 fois, au contraire, un hyperfonctionnement de cet organe, et, dans 18 cas, une insuffisance de l'hypophyse postérieure. Cette relative rareté de l'origine pancréatique ne doit pas, *a priori*, être tenue pour paradoxale. Personnellement, nous ne pouvons juger une méthode que nous n'avons jamais utilisée. Il nous semble cependant suffisant de se reporter aux publications de Rathery et Laurent-Gérard

[103], de Laroche et Grigaut [104], de Cornil, Antoniotti et Paillas [105] pour estimer que cette méthode, pour le moins, n'a pas encore fait ses preuves.

V. — CHOIX D'UNE METHODE ET SON ETUDE

Epreuve de la tolérance au glucose.

Telles sont les différentes épreuves qui ont été proposées pour l'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine. Nous les avons groupées en trois catégories, chacune de ces catégories nous paraissant résoudre le problème d'une façon différente.

Les épreuves d'ordre statique cherchent à apprécier l'insulinémie de base.

Les épreuves d'ordre dynamique cherchent à mesurer le potentiel de réaction du tissu insulaire. Entre ces deux modes de fonctionnement langheransien existe la même différence que celle qui distingue le pH, ou acidité actuelle, et l'acidité de titration, ou réserve alcaline.

Les épreuves de saturation paraissent étudier le fonctionnement langheransien dans sa totalité.

Les premières ne présentent qu'un intérêt surtout doctrinal; les troisièmes représentent sans doute les procédés les plus complets, mais elles réalisent une excitation uniforme et ne peuvent être réalisées que dans les laboratoires.

Les secondes, au contraire, nous paraissent être les plus intéressantes, car elles recherchent les possibilités réactionnelles du tissu insulaire.

C'est pourquoi nous les avons choisies; parmi elles, nous avons plus particulièrement retenu *l'épreuve de la tolérance aux glucides.*

Ses bases physiologiques.

Avant d'étudier les résultats qu'elle a donnés dans divers états, il nous semble indispensable de faire un exposé rapide du mécanisme glyco-régulateur, particulièrement lorsqu'une ingestion de glucose détermine une hyperglycémie. C'est l'analyse de ce mécanisme qui nous permettra d'interpréter les courbes obtenues. Colrat faisait jouer le rôle primordial au foie. Aujourd'hui, certains auteurs pensent que c'est la vague d'insulinémie réactionnelle qui conditionne l'évolution du taux glycémique. Et c'est par suite de l'existence indiscutable de cette décharge d'insuline que cette épreuve peut prétendre explorer le pancréas endocrine. Mais, en réalité, le phénomène est plus complexe, et bien des facteurs entrent en jeu. Voici comment les notions acquises permettent actuellement de comprendre les faits :

I. — Le cycle commence dès l'introduction de la solution glucosée dans les voies digestives supérieures. Les expériences de Soula, rapportées dans la thèse de Baïsset [106], montrent que chez le chien œsophagostomisé et porteur d'une fistule gastrique, soumis à l'épreuve classique du repas fictif, il se produit une vague d'hyperglycémie, vraisemblablement par glycogénolyse hépatique. Son intensité est moyenne, car elle disparaît si le chien œsophagostomisé n'est pas en même temps porteur d'une fistule gastrique : c'est que, dans ces conditions, il se surajoute le réflexe hypoglycémiant que nous allons étudier, et qui masque l'ondée hyperglycémique.

II. — Arrivée dans le duodénum, la solution glucosée déclenche de suite des phénomènes réflexes, par sa simple présence, avant toute absorption. Cette excitation est purement physique, sans élément qualitatif, puisqu'elle se produit avec n'importe quel aliment. Ces réflexes, par voie ner-

veuse et humorale, produisent une excitation brusque de toutes les glandes annexées au tube digestif, du pancréas en particulier, dans ses fonctions exocrine et endocrine, comme nous l'avons exposé plus haut : Gley et Hazard [21], La Barre et Ledrut [22-23-24-25].

Retenons donc ce fait que le mécanisme glyco-régulateur entre en jeu dès le début de l'épreuve. Mais ajoutons que ce réflexe s'épuise par répétition subintrante, sans doute parce que la muqueuse intestinale est alors dépourvue de sécrétine, comme La Barre et Housa [107] l'ont montré en pratiquant un lavage prolongé de la muqueuse à l'acide chlorhydrique dilué.

III. — Puis commence l'absorption intestinale proprement dite; celle-ci n'est pas une simple filtration de la lumière intestinale vers les voies portes, mais une succession de réactions chimiques dans lesquelles certains auteurs ont isolé un stade préliminaire de phosphorylation : Wilbrandt et Laszt [108]. Aussi, n'est-il pas étonnant que la vitesse d'absorption, que Trimble, Carey et Maddock [109-110] ont évaluée à 0 g. 99 ± 0,17 par kilo et par heure, varie suivant de nombreux facteurs : l'état d'acidité du milieu intestinal : de Kokas et de Ludany [111]; la quantité totale et la concentration du glucose ingérée : Mac Kay et Bergman [112]; l'état histophysiologique de la muqueuse, l'état fonctionnel du système nerveux local : Horne, Mac Dougall et Magee [113].

IV. — Quel est le rôle du foie dans cette glyco-régulation ? D'après les nombreux travaux effectués à ce sujet, il semble que l'on puisse comprendre ce rôle de deux façons : d'une part, par sa fonction glycogénopexique, qui ne laisse passer dans les veines sushépatiques qu'un surplus glycémique; d'autre part, par une glycogénolyse. Ce réflexe serait à point de départ intestinal; sa nature et son mécanisme intime sont mal connus, mais la glycogénolyse ne paraît pas niable,

puisque Petren [114], Martino [115], ont pu produire des hyperglycémies par absorption de protides (car il est peu probable que les glucides dérivant de ces protides soient le seul facteur de l'hyperglycémie observée). L'absence de proportionnalité entre la quantité de glucose ingérée et l'intensité de l'hyperglycémie observée est également un fait en faveur de cette conception. Enfin, l'existence des hyperglycémies par repas fictif en est la démonstration. Et la grandeur de cette glycogénolyse dépendra en partie de l'état de la réserve glycogénique du foie : aussi est-il important de fixer exactement les conditions dans lesquelles l'épreuve est effectuée, concernant l'alimentation et l'état de jeûne du sujet en expérience.

Dans les recherches de Gasparini [116], on trouve cette même conception du rôle de la glycogénolyse hépatique dans le déterminisme de la phase ascendante de l'hyperglycémie.

Au cours de l'exposé de nos recherches, on verra que ces deux mécanismes de l'hyperglycémie coexistent et prédominent suivant les cas.

V. — C'est dans la circulation générale que, dès lors, les phénomènes se développent. L'organisme va tendre à rétablir l'équilibre glycémique qui vient d'être rompu. Pour y parvenir, il met en jeu deux sortes de mécanismes :

A. Des mécanismes négatifs, d'une part. C'est la frénation des sécrétions hyperglycémiantes, adrénaline et hormone glycogénolytique de l'hypophyse en particulier.

B. Des mécanismes actifs, d'autre part. Ce sont :

1° L'élimination rénale, qui est d'importance secondaire, du moins chez le sujet normal, chez qui elle ne paraît pas intervenir. Taylor et Hulton [117] ont pu donner jusqu'à 200 grammes et même 500 grammes de glucose à des sujets sains, sans produire de glycosurie. Le filtre rénal n'interviendra que si le seuil d'élimination est dépassé.

2° La combustion tissulaire, par laquelle le glucose est

oxydé et dégradé en eau et gaz carbonique. Tous les tissus possèdent cette propriété, mais plus particulièrement les muscles.

3° La mise en réserve : réserves glycogéniques surtout, principalement au niveau du foie; réserves sous forme de graisse, peut-être mais non certainement. Bierry, Rathery et Magnan [118] pensent qu'il se forme aussi un complexe protido-glucidique, le « glucidogène », qui serait l'analogue hépatique du sucre protéïdique du sang, celui-ci étant d'ailleurs considéré également comme une sorte de réserve tampon.

4° Le « stockage lacunaire ».

Par la méthode du bilan glucidique, Bissinger et Lesser [119], opérant sur la souris, et les Cori, sur le rat blanc [120], ont établi la destinée du glucose en surcharge dans l'organisme : chez l'animal normal, 52 p. 100 de la décharge glycémique s'effectue par glycopexie et 38 p. 100 par glycocombustion; 10 p. 100 n'ont pas été retrouvés; pratiquement, le glucose n'a pas été transformé en graisse ou en corps de nature inconnue. Linder, Hiller et van Slyke [121] étaient arrivés à des résultats voisins : 20 à 30 p. 100 du glucose a été brûlé; le reste, 70 à 80 p. 100, ayant été probablement mis en réserve.

Folin, Trumble et Newmann [122], recherchant la répartition du glucose et du glycogène dans l'organisme, après injection intraveineuse de glucose, trouvèrent que le glycogène n'était pas augmenté et que le glucose était, pour sa plus grande part, fixé au niveau des espaces lacunaires des divers parenchymes et de la peau en particulier; c'est le « stockage par inondation » de Cannon, qui s'oppose, par la précocité et la rapidité de son fonctionnement, au « stockage par glycogéno-formation », beaucoup plus lent à se produire. Il s'y oppose encore en ce que la glycogénopexie est une mise en réserve sous forme stable, tandis que le stockage lacunaire est un phénomène transitoire. Cette notion a été reprise par Soula et ses élèves, Bastien [123], Lansac [124]

et Darnaud [45] en particulier. Il s'agirait d'un phénomène purement physique d'équilibre entre le sang et les milieux lacunaires, le seuil étant de 1 gramme environ chez le sujet normal; au-dessous de cette valeur, le glucose passe du sang dans les tissus; au-dessous, le glucose repasse dans le sang.

Ce stockage lacunaire se produirait aussi activement chez le chien dépancréaté, par conséquent en dehors de toute action insulinienne; la seule différence résiderait dans l'élévation du seuil, qui, elle, serait due au manque d'insuline, celle-ci ayant pour action de fixer la valeur de ce seuil. Telle est la théorie du « stockage lacunaire » exposée dans la thèse de Darnaud. Notons, dès à présent, que, aussi bien dans les travaux de Folin que dans l'expression de Cannon, ou dans les recherches de Soula et de ses élèves, il s'agit toujours d'inondation glucosée par voie veineuse; il n'est pas question d'hyperglycémie provoquée par voie digestive.

5° Enfin, un autre facteur intervient, qui est la « concentration en eau du sérum », celle-ci augmentant dans les cas d'hyperglycémie et diminuant, au contraire, dans les cas d'hypoglycémie. Ce facteur est difficile à apprécier, mais, de l'avis général, paraît être relativement de peu d'importance.

V. — Sous ces influences diverses, la glycémie est ramenée à son taux initial; elle le dépasserait même dans le sens inverse si n'intervenaient alors les facteurs hyperglycémiants que la vague d'hyperglycémie avait freinés. Est-il nécessaire que la glycémie descende en dessous de son taux d'équilibre pour que ces sécrétions soient mises en branle à leur tour ? ou bien la tendance à chuter suffit-elle ? C'est là une question encore mal élucidée.

*
* *

En résumé, l'hyperglycémie provoquée par voie digestive déclenche un ensemble complexe de réactions, dont le but

est de rétablir l'équilibre humoral qui a été rompu : application du principe de Le Chatelier sur le « déplacement d'équilibre » qui tend à réaliser la « constance glycémique » de Cl. Bernard. La courbe de tolérance aux glucides en est la résultante.

Cet ensemble de réactions peut se synthétiser de la façon suivante : si l'on met de côté tous les facteurs, que l'on pourrait dire extrinsèques, tels que état de jeûne et d'alimentation, quantité de glucose ingérée, état de l'intestin, état des réserves glycogéniques, auxquels on peut ajouter le phénomène de frénation des glandes hyperglycémiantes, tous facteurs dont on peut pratiquement s'affranchir en mettant le chien dans des conditions d'expérimentation aussi identiques que possible, il reste en présence :

1° D'une part, la *charge glycémique* constituée par l'ondée hyperglycémique portale, par absorption intestinale, à laquelle s'ajoute l'ondée d'hyperglycémie par glycogénolyse hépatique.

2° D'autre part, la *décharge glycémique*, représentée par la glyco-combustion, la mise en réserve, le stockage lacunaire, et, éventuellement, l'élimination rénale.

Ce qui nous intéresse, c'est de savoir la part qui revient à l'insuline dans ces mécanismes. Cette question pose le problème de l'action de l'insuline, que nous ne ferons que résumer.

a) L'insuline intervient-elle dans le « stockage lacunaire » ?

D'après les recherches que nous venons d'exposer, on peut répondre qu'elle n'agit qu'en fixant la valeur du seuil, mais qu'elle n'agit pas dans la production même du phénomène.

b) L'insuline intervient-elle dans la glyco-combustion ?

Nous avons déjà étudié cette question à propos du quotient respiratoire. Rapportons ici les conclusions. L'insuline n'intervient pas directement dans la glyco-combustion. Elle ne fait qu'orienter le métabolisme vers l'utilisation des glucides, et c'est tout, car elle n'augmente pas les combustions organiques (Delaunay).

c) L'insuline intervient-elle dans la glycogéno-formation ?

Oui, certainement, malgré les résultats apparemment contradictoires de certaines expériences, celles de Mann et Magath en particulier [125], car, si ces auteurs ont bien montré que l'insuline gardait son action hypoglycémiante après hépatectomie, ils n'ont pas recherché ce que devenait le taux glycémique, dans ces mêmes conditions, après injection simultanée de glucose et d'insuline. Sans doute, le chien dépancréaté conserve-t-il constant le taux du glycogène cardiaque; sans doute, ce même chien garde-t-il la possibilité de fixer du glucose à l'état de glycogène, à la suite d'une ingestion forte de glucides : Major et Mann [126], Best [127]. Mais il ne s'agit que de doses infimes de glycogène, et seule l'insuline apparaît capable de fournir à l'organisme cette réserve glycogénique de luxe qui marque l'état physiologique normal. Et si cette question est encore si controversée, c'est que, nous semble-t-il, on n'a pas assez différencié les doses physiologiques et les fortes doses d'insuline. Ce qui ne veut pas dire que la glycogénolyse est le seul facteur déterminant du diabète; tout dernièrement, Best [127] écrivait que nos connaissances à ce sujet n'avaient guère progressé; et il semble que la cortine elle aussi soit bien un agent efficient de glycogénopexie.

Quoi qu'il en soit, deux facteurs interviennent dans la glyco-régulation : un facteur insulinien et un facteur extra-insulinien. Il ne faut pas perdre cela de vue dans l'interprétation des faits.

Sur l'importance respective de ces deux facteurs, qui est le nœud même de la question de l'exploration fonctionnelle du pancréas, il a été très discuté. Cependant, il est classiquement admis que, du moins à l'état normal, c'est la régulation insulinienne qui prédomine. Cette notion se dégage de l'exposé critique de physiologie que nous avons fait.

A la lumière de ces études, comment doit-on interpréter la courbe de tolérance aux glucides ?

a. *La phase d'hypoglycémie pré-hyperglycémique* a été

attribuée par Seale Harris, puis par d'autres auteurs, à l'excitation insulaire par le réflexe duodénal. Elle pourrait donc servir à apprécier l'état du pancréas endocrine. Mais son mécanisme reste encore bien obscur. En 1933, Goffin [128] concluait : « Les interprétations en sont nombreuses, mais actuellement aucune n'est satisfaisante. »

De l'exposé fait plus haut, il ressort que, dans l'état actuel de nos connaissances, cette phase d'hypoglycémie précoce apparaît comme la résultante de deux facteurs antagonistes : la sécrétion, par réflexe duodénal, du pancréas endocrine, d'une part; la glycogénolyse hépatique, d'autre part. A l'état normal, ces deux facteurs s'équilibrent, et la phase hypoglycémique ne se produit pas. Elle se produira, au contraire, dans deux sortes de circonstances : ou bien lorsque le pancréas endocrine sera particulièrement actif; ou bien lorsque la glycogénolyse hépatique ne pourra s'effectuer par manque de matériaux. C'est ainsi que Gugliucci [129] a proposé comme test d'insuffisance hépatique la recherche de cette phase d'hypoglycémie précoce. Tandis qu'il ne la trouve qu'exceptionnellement chez les sujets normaux il la rencontre fréquemment chez les malades atteints d'affections graves du foie (cirrhoses, cancer, syphilis, etc.), sans doute, dit-il, par suite de l'appauvrissement en réserves glycogéniques. Enfin, peut-être les variations de l'hydrémie entrent-elles aussi, pour une part tout au moins, dans la détermination du phénomène. Cette épreuve aurait pour elle la simplicité et la rapidité de sa recherche. Mais son mécanisme encore douteux, et surtout la rareté de sa production, ne permettent pas son utilisation.

β. La phase hyperglycémique. — Elle traduit la recherche, par l'organisme, de l'équilibre glycémique qui a été rompu. De nombreux auteurs admettent que du facteur hyperglycémiant dépend la phase ascendante, tandis que le facteur hypoglycémiant conditionne la phase descendante. Nous pensons, au contraire, que le facteur hypoglycémiant s'inscrit dès le début de la courbe; en ce qui concerne la vague d'insu-

linémie, on a vu qu'elle a été déclenchée dès la présence de la solution glucosée dans le duodénum. Les courbes données par La Barre [1] sont typiques à ce sujet. La phase descendante ne fait que marquer le moment où ce facteur a réussi à dominer.

γ. *La phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique.* — C'est la continuation de la phase descendante de l'hyperglycémie. Elle traduit un « surplus réactionnel » qui a dépassé le but. Ce surplus est-il physiologique ou contingent ? Nous verrons plus loin ce que l'expérience apprend à ce sujet. Sa production entraîne la mise en œuvre des facteurs hormonaux hyperglycémiants qui, finalement, ramènent la glycémie au taux d'équilibre. Elle doit donc être considérée comme une résultante des facteurs hypoglycémiants et hyperglycémiants.

En définitive, de l'étude précédente, se dégagent les conclusions suivantes :

I. — Lorsqu'une hyperglycémie a été produite (par ingestion de glucose dans le cas particulier), l'organisme, dans sa rcherche de l'équilibre, met en jeu son système de « décharge glycémique ». Or, cette fonction est pour une part sous la dépendance de l'insuline; mais, pour une autre part, elle s'effectue en dehors d'elle.

II. — Il s'ensuit que toutes les épreuves d'exploration basées sur la production expérimentale d'une hyperglycémie apprécient à la fois ces deux sortes de régulation. Cependant, il est admis, du moins classiquement, que c'est la régulation insulinienne qui prédomine, dans l'état physiologique tout au moins.

Notre but a été de chercher à discriminer, parmi toutes les manifestations que nous avons décrites, celles qui, plus particulièrement, sont de nature insulinienne.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

I. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE

A. — *Chez le chien.*

Prise de sang avant l'épreuve (en double) qui donne la glycémie de départ.

Ingestion du glucose; après avoir essayé diverses doses, de 15 à 30 grammes, nous avons finalement adopté la dose de 25 grammes dans q. s. p. 100 cm^3 d'eau, quel que soit le poids du chien en expérience; ce poids a varié de 16 à 31 kilos.

Certains chiens absorbaient d'eux-mêmes la solution; mais, pour d'autres, nous étions obligés de la leur donner par sonde buccale. Dans ce cas, l'ingestion était plus longue mais ne dépassait pas 5 minutes. Aussi, comptions-nous le début de l'expérimentation au milieu de l'ingestion.

A partir de ce moment, la glycémie était suivie pendant 6 heures pour la plupart des cas, quelquefois pendant 8 heures, jamais moins de 5 heures. Après avoir essayé différents horaires de prises de sang, nous avons finalement adopté le suivant : 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 165, 180, 195, 210, 225, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360 minutes, tout au moins pour les chiens normaux. Cet horaire fut modifié dans certains cas; par exemple, par suite des difficultés inhérentes à tel chien, ou chez certains chiens diabétiques dont la courbe restait longtemps élevée; dans ces cas, les prises de sang furent plus

espacées. Pour contrôle, nous avons effectué certaines courbes chez des chiens normaux, en faisant des prises de sang toutes les 5 minutes entre la 100e et la 150e minute, de façon à être sûr de relever la période d'hypoglycémie post-hyperglycémique. La pratique nous a montré que cela était inutile.

Le chien était simplement attaché par son collier, sans entraves des membres, pour empêcher le plus possible qu'il ne se débatte. Certains chiens, lors de nos premières expériences, remuèrent trop et nous obligèrent à interrompre les courbes. Nous reprenions les expériences quelques jours après, quand le chien s'était habitué à sa nouvelle existence.

Les prises de sang étaient faites à la seringue au niveau d'une veine saphène. Nous prélevions ensuite 1/10 de centimètre cube à la pipette de Marcano.

Les chiens, avant toute expérimentation, étaient mis à un régime standard comprenant 300 grammes de pain et 300 grammes de viande par jour, qu'on leur donnait en une fois le matin, vers 10-11 heures. La veille de chaque courbe, cette soupe était partagée, et chaque part leur était donnée le matin à 10 heures et le soir à 17 heures : à 19 heures, la soupe était terminée et le poêlon retiré. La courbe était commencée le lendemain matin, vers 10 heures en moyenne, quelquefois à 6 h. 30, d'autres fois à midi. De toute façon, le chien était à jeun depuis la veille au soir 18-19 heures, soit de 12 à 17 heures. Ces conditions d'alimentation et de jeûne sont primordiales : état des réserves glycogéniques, entraînement des fonctions hormonales. De cette façon, nous pensons avoir placé nos chiens dans des conditions expérimentales identiques et optima.

B. — *Chez l'homme.*

L'expérimentation restait la même dans ses grandes lignes. La dose de sucre employée fut tout d'abord de 60 grammes dans 150 grammes d'eau (dose double de celle du chien). Par la suite, nous avons adopté la dose de 50 grammes dans 150 grammes préconisés par M. Labbé, pour

que nos résultats soient comparables. Dans certains cas particuliers, nous avons fait absorber une dose moindre (25 g. ou 30 g. dans 100 cm^3 d'eau), pour des raisons que nous exposerons en temps voulu.

L'expérience durait 5 heures au moins; nous commencions en général à 6 heures-6 h. 30, et nous prolongions l'examen jusqu'à 11 h. 30, le sujet étant à jeun depuis 13 heures en moyenne, la dernière ingestion d'insuline datant de la même heure.

Les prises de sang étaient plus espacées en général que chez le chien, leur nombre variant suivant l'émotivité et le bon vouloir des malades.

Le sang était pris à la veine du pli du coude; nous avons préféré ce prélèvement à la « prise à la goutte » pour deux raisons : une raison de pratique tout d'abord : plus de commodité et pas de pipette bouchée par coagulation du sang; une raison de physiologie aussi : le sang ainsi pris étant un sang veineux, tandis que le sang pris par goutte est un sang capillaire, c'est-à-dire de composition à peu près artérielle.

C. — *Etude des courbes.*

Les courbes étaient construites sur du papier millimétrique, où 1 millimètre représentait 1 minute et 1 centigramme, suivant l'axe considéré.

Chaque courbe était étudiée dans ses trois phases fondamentales. On notait :

1° L'existence ou l'absence d'hypoglycémie pré-hyperglycémique.

2° Dans la phase d'hyperglycémie :

— la durée totale en minutes;
— l'aire totale en millimètres carrés;
— la valeur et l'horaire de l'hyperglycémie maxima;
— la valeur de l'angle de chute.

3° Dans la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique :

— la durée totale en minutes;

— l'aire totale en millimètres carrés;

— la valeur et l'horaire de l'hypoglycémie maxima.

II. — DOSAGE DE LA GLYCEMIE

Nous avons employé la micro-méthode de Hagedorn-Jensen, que l'on trouvera exposée, en détail, dans la thèse de E. Trinquier [131].

III. — DOSAGE DE L'INSULINE CONTENUE DANS LE PANCREAS

Aussitôt prélevé, le pancréas était pesé, puis finement broyé dans de l'acétone de densité 798 à 800 (autant de centimètres cubes d'acétone que de grammes de pancréas). Dans le broyeur, il restait un résidu fibreux que l'on défalquait du poids total du pancréas. Le flacon bouché et paraffiné était alors expédié aux Laboratoires du Docteur Deslandres, qui dosaient l'insuline.

IV. — RELEVES HISTOLOGIQUES

A. — *Prélèvements des fragments pancréatiques.*

Ces prélèvements, dont l'ampleur était nécessairement limitée par les risques d'une stéatonécrose éventuelle, étaient effectués, au cours d'une laparotomie, au niveau des portions céphalique (processus uncinatus) et juxta-splénique. Chez les divers chiens, et aussi chez le même animal avant et après traitement, on s'est efforcé d'opérer toujours dans les mêmes régions du pancréas. Toutes ces précautions ont été prises dans le but d'obvier le plus possible aux causes d'erreur,

que les recherches de Laguesse, rapportées d'autre part, ont mises en évidence. Ajoutons que, au moment de ce prélèvement, le chien était à jeun depuis 15 à 18 heures.

B. — *Examens microscopiques.*

Les fragments prélevés étaient fixés dans du formol à 5 p. 100, puis colorés à l'hématéine-éosine pour les examens habituels.

L'examen microscopique comprenait une part qualitative, que nous rapportons plus loin, et une part quantitative; nous avons, en effet, cherché à représenter par des chiffres les rapports existant entre les tissus endocrine et exocrine; les résultats pouvant ainsi se comparer plus facilement.

Dans chaque fragment, nous examinions trois coupes non successives à un grossissement moyen, ce qui donnait en moyenne 60 à 80 champs pour chaque pièce. Par projection, nous relevions la topographie de chaque champ, ce qui nous permettait d'en déduire un rapport de surface entre les deux tissus. Par convention, nous en tirions un rapport de poids. *Et les chiffres rapportés d'autre part donnent en grammes la quantité de tissu endocrine contenu dans* 1.000 *grammes de tissu pancréatique total.*

Nous croyons utile de rapporter ici les chiffres donnés par Laguesse à ce sujet :

1 îlot par millimètre carré; 10 îlots par millimètre cube; l'ensemble formant la 100e partie du pancréas en volume, en prenant pour grosseur moyenne un îlot de 1/10 de millimètre de diamètre.

Laguesse donne donc un rapport de 10 p. 100, qui est un rapport de poids ayant pour base un rapport de volume. Nos chiffres ont pour base un rapport de surface et non plus de volume. Mais la réduction est facile à faire; en prenant comme moyenne un îlot de 1/10 de millimètre de diamètre, on arrive à un rapport de 7,854 de tissu endocrine pour 1.000 de tissu total. Ces chiffres de Laguesse sont des chiffres

moyens pour le pancréas considéré dans son ensemble. Nous avons préféré garder séparément les valeurs se rapportant à la tête et à la queue de l'organe, la valeur moyenne ne pouvant être exactement calculée dans nos expériences qui ne permettent pas d'explorer l'organe dans sa totalité.

Pour terminer, rappelons que, dans le chapitre d'histologie (p. 147) nous avons indiqué, d'après Laguesse et autres auteurs, les multiples causes de variation du tissu endocrine. Les conditions d'expérimentation ci-dessus rapportées tendent précisément à réduire le plus possible les causes d'erreur dues à ces variations.

CHAPITRE III

DE LA VALEUR DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU PANCRÉAS INTERNE PAR L'ÉPREUVE DE TOLÉRANCE AU GLUCOSE

(Etude expérimentale.)

PREMIERE PARTIE

EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN NORMAL

A. — *Recherches antérieures.*

Ces travaux ont été rapportés dans le chapitre de l'exploration fonctionnelle du pancréas interne. On a alors exposé les résultats touchant la phase d'hyperglycémie et les phases d'hypoglycémie pré et post-hyperglycémiques. Nous n'y reviendrons pas ici.

B. — *Recherches personnelles.*

Ces recherches ont porté sur 14 chiens, chez lesquels il a été fait 18 épreuves de tolérance au glucose (chiens n^{os} 1, 2, 3, 4, 17, 18, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 46, 47). Tous ces chiens étaient dans les conditions expérimentales déjà exposées,

et que nous rappellerons ici à cause de leur importance : chiens soumis, depuis 8 jours au moins, à un régime standard; l'épreuve était faite, dans la matinée, de 12 à 17 heures après la dernière soupe, et consistait dans l'ingestion de 25 grammes de glucose en moyenne dans 75 cm³ d'eau.

Les résultats sont groupés dans le tableau ci-joint :

Tableau I.

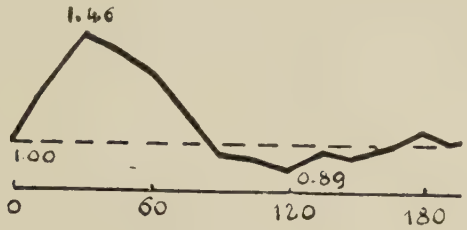
Valeurs d'hyperglycémie et d'hypoglycémie postalimentaires chez des chiens normaux. (Épreuve de Depisch et Hasenöhrl).

Chiens	Glycémie initiale	Glucose ingérée (g.)	Durée (min.)	PHASE D'HYPERGLYCÉMIE				PHASE D'HYPOGLYCÉMIE		
				Aire totale (mm2)	Hyperglycémie max.	Temps d'hyperglycémie maxim. (min.)	Angle de chute	Aire totale (mm2)	Hypoglycémie max.	Temps d'hypoglycémie maxim. (min.)
1	1	30	190	5.558	1,88	45	25°	327	0,86	220
	0,95	30	80	2.145	1,55	30	32°	147	0,83	160
2	1	30	100	1.345	1.25	60	28°	212	0,90	130
3	1	30	120	5.111	1,92	60	54°	419	0.86	135
	0,98	30	130	4 101	1,55	90	54°	193	0,89	145
4	0,95	30	170	7 207	1,65	60	47°	309	0,88	205
	1,05	30	100	2.553	1,79	40	45°	861	0,90	130
	1,03	30	170	4.534	1,67	95	51°	958	0,91	215
17	0,92	30	70	1.243	1,21	30	34°	177	0,82	90
18	0.96	30	80	2.252	1,47	20	41°	654	0,80	190
36	0,96	15	85	1.780	1,29	30	34°	250	0,90	130
37	0,98	15	110	3.270	1,59	30	67°	410	0,90	130
38	1,10	15	80	2.290	1,53	45	45°	541	0,99	100
40	0,88	20	70	1 530	1,27	30	48°	320	0,77	75
42	1	25	85	2.468	1,46	30	33°	552	0,89	120
43	0,92	25	90	1.902	1,34	30	42°	244	0,85	105
46	0,76	25	95	2.257	1,19	30	41°	82	0,72	110
47	0,78	25	150	3.533	1.33	30	25°	0	—	—

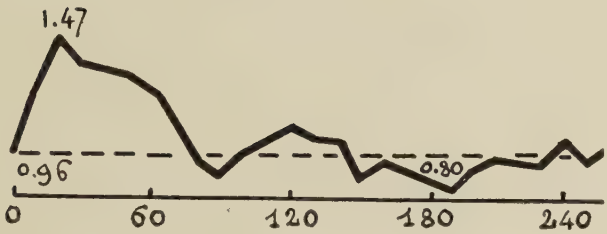
D'une façon générale, les courbes obtenues peuvent se classer en trois types : la ligne d'hypoglycémie réactionnelle pouvant se faire en une fois (courbe type I : courbe 4) ou en 2 fois (courbe type II : courbe 5), et la ligne descendante de la phase hyperglycémique, d'autre part, pouvant se faire en deux ondes successives (courbe type III : courbe 6).

Les dosages ayant été suffisamment rapprochés, et assez longtemps poursuivis, nous pouvons certifier le tracé des

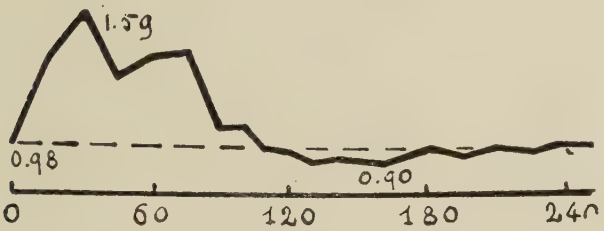
courbes, ce qui nous a permis de donner des valeurs qui, jusqu'ici, n'avaient pu être fournies avec certitude, telle l'aire d'hypoglycémie post-hyperglycémique.



Courbe 4 (Type I).



Courbe 5 (Type II).



Courbe 6 (Type III).

a) **Hypoglycémie pré-hyperglycémique.**

Elle n'a jamais été observée.

b) **Phase hyperglycémique.**

C'est la partie la mieux connue. Nous ferons cependant remarquer les points suivants :

1° L'absence de proportionnalité entre la quantité de glucose ingéré et l'amplitude de la courbe.

2° Les variations observées suivant les chiens, et, chez le même chien, suivant les jours.

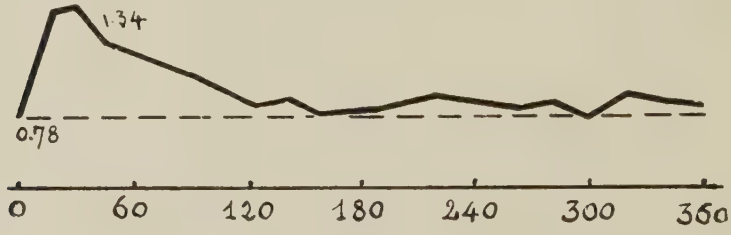
3° Cependant, à part quelques résultats aberrants, les chiffres obtenus se trouvent le plus souvent compris entre certaines limites assez rapprochées : durée entre 80 et 100 minutes; hyperglycémie maxima entre + 0 g. 30 et + 0 g. 60; aire totale entre 1.500 et 2.500 millimètres carrés. Temps de production de l'hyperglycémie maxima entre la 30e et la 50e minute.

4° L'angle de chute, que fait la ligne moyenne de la courbe descendante ou de sa première onde avec la parallèle à l'axe des abscisses passant par le point d'hyperglycémie maxima, apparaît comme la caractéristique la moins sujette aux variations, du moins en ce qui concerne le même chien.

c) Phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique.

Le tableau et les courbes sont assez explicites pour que nous nous bornions à souligner les points suivants :

1° La production de l'hypoglycémie post-hyperglycémique est un phénomène à peu près constant. Une seule fois, elle ne s'est pas produite : chien 47 (courbe 7). Mais cette hypo-



Courbe 7.

glycémie peut être minime et de courte durée, ce qui explique qu'elle puisse passer inaperçue dans les cas où les dosages de glycémie ne sont pas suffisamment rapprochés.

2° Les caractéristiques de cette phase (horaire du début, aire totale, hypoglycémie maxima et horaire de production)

sont sujettes suivant les chiens, et, chez le même chien, suivant les jours, à d'assez grandes variations.

3° L'existence de telles variations enlève toute signification exacte à une courbe étalon calculée par moyenne.

4° Il n'y a pas de proportionnalité entre les valeurs de la phase d'hyperglycémie et celles de la phase d'hypoglycémie.

d) Retour au taux initial.

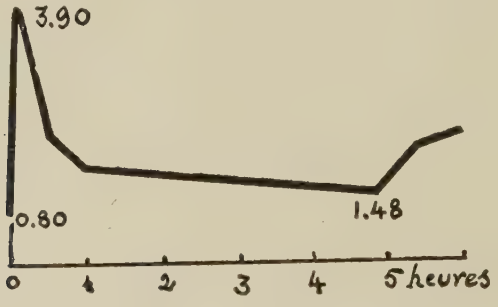
Il a été observé dans tous les cas. La stabilisation peut alors se faire d'emblée, ou bien ne se réaliser qu'après des alternatives d'hyper et d'hypoglycémie successives, la courbe revêtant alors l'allure d'une « onde amortie ».

DEUXIEME PARTIE

EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN TOTALEMENT DEPANCREATE

A. — *Recherches antérieures.*

Houssay, Lewis et Foglia [132] apportent les résultats obtenus chez des chiens ayant récemment subi une pancréatectomie totale (injection intraveineuse de 1 gramme de glucose par kilo). Dans ces conditions, ils observent une élévation glycémique à peu près égale à la normale; le retour



Courbe 8. — Courbe de tolérance au glucose, chez le chien dépancréaté, obtenue par injection veineuse de 1 gramme par kilo.

(D'après Houssay, Lewis et Foglia.)

au taux de départ s'ébauche ensuite d'une façon normale et brusque, mais n'atteint jamais la glycémie de départ; puis, au bout d'un certain temps, de nouveau la glycémie se relève. Toutes les courbes fournies par ces auteurs montrent ces mêmes caractéristiques évolutives. Nous en reproduisons une ci-contre.

Ces courbes nous paraissent avoir une grande valeur, car elles peuvent être considérées comme complètes. (Un point cependant demanderait des éclaircissements, que la brièveté de la note ne peut fournir : c'est l'existence de taux glycémiques initiaux bas chez ces chiens récemment dépancréatés en totalité.) Rapprochant ces résultats de ceux obtenus chez les chiens normaux et chez les chiens greffés, les auteurs concluent : « La présence du pancréas est donc nécessaire pour que se produise la chute post-hyperglycémique. »

Darnaud [45] étudie le comportement de la glycémie, après injection intraveineuse de 0 g. 75 de glucose par kilo chez des chiens totalement dépancréatés. Dans une première partie, l'auteur rapporte les résultats déjà obtenus dans le laboratoire du Professeur Soula, qui permettent de conclure : « L'animal dépancréaté, privé d'insuline, se comporte, après une injection intraveineuse de glucose, sensiblement comme un animal normal. Après une flèche brusque d'hyperglycémie, la glycémie revient progressivement à son taux initial. La différence essentielle entre les courbes faites avant et après pancréatectomie est qu'elles se situent à des taux différents. Le taux initial est de 1 gramme; il est de 3 grammes à peu près chez le chien en état de diabète stable. De plus, la courbe du diabétique s'abaisse d'une façon plus lente et plus régulière que celle du chien normal. Aussi, le retour au taux initial de la glycémie demande-t-il souvent plus de temps à se produire chez le chien diabétique. La proportion du glucose éliminé par l'urine est plus importante après ablation du pancréas qu'avant. » Darnaud a repris personnellement ces recherches et rapporte les résultats obtenus chez 4 chiens dépancréatés. Dans ses conclusions, l'auteur écrit : « L'animal dépancréaté peut, comme un animal normal, juguler l'hyperglycémie qui succède à l'inondation glucosée. L'animal dépancréaté ne peut pas cependant abaisser sa glycémie au-dessous du taux auquel elle s'est définitivement stabilisée après la pancréatectomie. » D'autre part, il a noté que la courbe devenait de plus en plus longue, élevée

et traînante, au fur et à mesure que l'on s'éloignait de la date de dépancréatisation (12 heures, 60 heures, 8 jours dans un cas). Ces conclusions sont donc en accord avec celles émises par Houssay et ses collaborateurs. Cependant, nous remarquerons que, dans les tableaux donnés, on trouve, pour le chien 4, tableau VIII, une courbe qui, partie d'une glycémie à 4g. 60, monte à 7 g. 60 et redescend finalement à 3 g. 80, taux auquel elle se stabilise de la 4e à la 7e heure. Il s'est donc produit une hypoglycémie indéniable qu'il nous faudra plus tard tenter d'expliquer.

D'ailleurs, de ces expériences, Darnaud conclut que, chez le chien dépancréaté, il persiste un mécanisme régulateur très actif et qui est indépendant de l'action insulinienne : c'est le « stockage lacunaire » que nous avons antérieurement décrit. Et, poursuivant ses recherches dans ce sens, il a abordé le problème de l'effet Staub chez le chien dépancréaté; il a trouvé la persistance de ce phénomène dans ces conditions. Enfin, illustrant cette théorie, il présente un chien dépancréaté ayant survécu 27 jours, sans injection d'insuline, grâce à des inondations glucosées quotidiennes. Ces injections glucosées, non seulement ont permis la survie de l'animal, mais, de plus, ont produit une baisse de la glycémie basale par application de l'effet Staub. Nous ne nous étendrons pas davantage sur ces expériences, qui sortent un peu de notre sujet. Nous dirons cependant que les courbes et chiffres donnés nous paraissent moins démonstratifs que les conclusions ne sont affirmatives.

Soskin et Allweiss [134] rapportent les résultats de vastes expériences à ce sujet. Ils opèrent par injection intraveineuse de 1,75 de dextrose par kilo. Chez les chiens depuis longtemps dépancréatés, ils ont observé une courbe « typiquement diabétique » : glycémie initiale spontanément équilibrée autour de 3 grammes; l'injection glucosée amène une flèche d'hyperglycémie, puis la courbe redescend, plus lentement d'ailleurs qu'à l'état normal, mais sans jamais atteindre la valeur initiale (par exemple 3 g. 50 pour 3 g.)

et finalement a tendance à remonter. L'observation durait 3 heures. Les courbes sont donc superposables à celles données par Houssay.

Chez les chiens récemment dépancréatés, ils observent, durant 3 heures, une courbe analogue, mais qui est encore descendante au moment où l'expérience a été interrompue. On ne peut donc savoir comment la courbe a rejoint le taux initial.

Chez les chiens récemment dépancréatés, dont la glycémie était maintenue constante par une injection uniforme d'insuline, ils ont observé une courbe qui rejoint le taux initial d'une façon à peu près normale, mais sans produire d'hypoglycémie finale.

La même observation est faite chez des chiens depuis longtemps dépancréatés, qui recevaient une injection uniforme d'insuline et de glucose.

Enfin, chez des chiens récemment dépancréatés recevant une injection uniforme d'insuline + glucose dans le but de maintenir la glycémie constante, il se produit une courbe d'allure normale dans sa phase hyperglycémique; parfois même il a été noté un taux glycémique final plus bas qu'au départ.

De ces expériences, les auteurs concluent que le pancréas n'est pas indispensable à la production d'une courbe de tolérance au glucose normale.

Cete interprétation des résultats ne nous paraît pas exacte.

Tout d'abord, les auteurs n'ont jamais observé, durant leurs expériences, une seule courbe que l'on soit en droit de dire « normale » : si la phase hyperglycémique, en effet, peut justifier cette appellation, il n'en est pas de même de la phase hypoglycémique que les auteurs ont bien observée chez le chien normal avec retour à la glycémie initiale. Dans la plupart des états expérimentaux qu'ils créaient, les auteurs n'observaient pas cette phase : la courbe rejoignait et conservait le taux glycémique artificiellement maintenu constant, sans jamais passer au-dessous. Dans deux cas seulement, sur

de très nombreuses courbes, il a été noté un taux final inférieur, d'ailleurs sans retour ultérieur à la normale. Et l'on peut se demander si ces deux exceptions ne tiennent pas à une déficience de l'expérimentation : le mécanisme délicat par lequel la glycémie basale était articiellement maintenue constante a pu un moment faillir à sa tâche.

Dans une deuxième note, Soskin et Allweiss [135] reviennent sur la question et présentent de nouvelles expériences : « A des chiens entièrement dépancréatés, on injectait d'une façon uniforme de l'insuline et du glucose en quantité suffisante pour maintenir le taux glycémique constant. Après une période convenable de contrôle initial, on injectait en surplus une certaine quantité de glucose pendant 3 heures ou plus à une vitesse uniforme. Quand on arrêtait l'injection du glucose en surplus, tandis que l'injection basale (sucre plus insuline) était poursuivie, le taux glycémique tombait à des valeurs inférieures à la valeur de départ et parfois même atteignait des valeurs réellement hypoglycémiques. » Et les auteurs concluent que « le fait qu'une réaction hypoglycémique aussi marquée se produit dans ces conditions montre que la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique peut être expliquée sans faire intervenir une mobilisation d'insuline à partir du pancréas ». Cette conclusion est-elle fondée ? Il ne nous semble pas. Certes, on ne peut discuter à fond sans avoir en mains le protocole en entier de ces expériences; mais on peut, dès l'abord, faire les remarques suivantes : *a*) De telles conditions expérimentales sont des états bien artificiels; *b*) De tels chiens ne peuvent être considérés comme dépourvus d'insuline, puisqu'ils en reçoivent une injection continue. Que devient cette insuline ainsi constamment injectée ? Ne peut-elle s'accumuler, puis être réexportée ? *c*) Le taux glycémique final est bien à un niveau plus bas qu'au début, mais il ne se produit pas, ultérieurement, de retour à ce taux, du moins les auteurs ne le signalent-ils pas ?

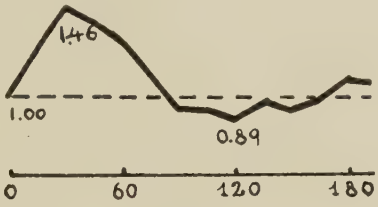
B. — *Recherches personnelles.*

Résumé de l'expérimentation. — On effectue une épreuve de tolérance au glucose chez un chien qui, par la suite, est dépancréaté en un temps. De nouvelles épreuves de tolérance sont alors effectuées au bout de 9 et de 27 jours.

Chien n° 42.

Chien mâle de 30 kg. 400. Reçu le 1er octobre 1935; mis en régime standard. Le 9 octobre, *première épreuve de tolérance au glucose* (courbe 9).

Le 10 octobre, *pancréatectomie totale en un temps*. Des prélèvements sont effectués sur la tête et le corps du pancréas pour



Courbe 9.

examens histologiques. Le pancréas est broyé et mis dans l'acétone pour qu'y soit dosée l'insuline.

Le chien est alors mis à un régime composé de 150 grammes de viande, 100 grammes de pain et 10 grammes de pancréatine, qui lui est donné en trois soupes à 10 heures, 15 heures et 19 heures, avec 10 unités d'insuline chaque fois. Il est ainsi à peu près stabilisé quant à son taux glycémique; on trouve, en effet, 2 g. 27 p. 1.000 le 14, à 8 h. 30, et 2 g. 28 le 18, à 9 heures.

Le 19, à 12 h. 30, on fait *une deuxième épreuve de tolérance au glucose* (courbe 10).

Bilan du métabolisme glucidique du 17 octobre, à 19 heures, au 19 octobre, à 12 heures : nourriture réduite en glucides : 120 grammes environ. Glucose uriné : 14 g. 50 en 2 l. 500; du 17 à 19 heures au 18 à 10 heures : 4 g. 60 en 750 cm³; du 18 à 10 heures au 18 à 16 heures : 2 g. 70 en 800 cm³; du 18 à 16 heures au 18 à 22 heures : 8 g. 40 en 1.200 cm³; du 18 à 22 heures au 19 à 12 heures : soit donc 30 g. 20.

L'épreuve fut effectuée le 19 octobre, de 12 h. 20 à 18 h. 20. Durant cette période, le chien a uriné 300 cm³, contenant 13 g. 50

de glucose (45 g. p. 1.000), à 14 h. 40; et 450 cm³, contenant 20 g. 250 (45 p. 1.000), à 18 h. 20, soit, en tout, 33 g. 750 durant la durée de l'épreuve. Le calcul montre que cette glycosurie s'est effectuée à la vitesse de 0 g. 80 par minute de 12 heures à 14 h. 40, et à la vitesse de 0 g. 92 de 14 h. 40 à 18 h. 20.

Du 20 au 26 octobre, le traitement ne change pas; le chien maigrissant rapidement, on augmente la nourriture (150 g. de pain et 200 g. de viande) à partir du 27 octobre, avec 3 fois 12, puis 3 fois 15 unités d'insuline. La glycosurie a disparu dans presque tous les échantillons d'urine; l'amaigrissement continue : 20 kg. 200 le 8 novembre. Depuis quelques jours, le chien était triste et titubait par moments; le 9 à 18 h. 45 il présente un état hypoglycémique avec convulsions. On redescend progressivement à 3 fois 11 unités d'insuline avec le même régime.

Le 23 novembre, à 11 h. 30, soit 16 h. 30 après la dernière injection d'insuline, la glycémie est de 1 g. 28. Le poids est alors de 18 kg. 500.

Jusqu'au 29 novembre, le traitement reste le même; le chien présente à plusieurs reprises des accidents d'hypoglycémie.

Les 29 et 30 novembre, on suit *la courbe évolutive de la glycémie durant les 24 heures.*

Le 29 novembre :

à 10 heures, on lui donne le 1/3 de sa soupe avec 11 unités d'insuline;
à 19 heures, glycémie à 2 g. 43;
à 19 h. 05, on lui donne 1/3 de sa soupe avec 11 unités d'insuline.

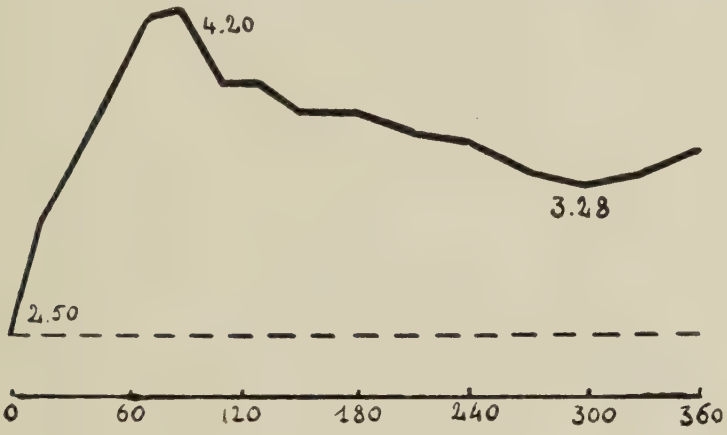
Le 30 novembre :

à 10 h. 30, glycémie à 2 g. 82;
à 11 h. 30, glycémie à 3 g. 06;
à 12 h. 30, glycémie à 4 g. 58;
à 12 h. 35, 10 unités d'insuline sous-cutanées;
à 13 h. 30, glycémie à 1 g. 78;
à 14 h. 30, glycémie à 1 g. 33;
à 16 h. 20, glycémie à 0 g. 60;
à 18 heures, glycémie à 0 g. 53 (titubations);
à 18 h. 05, on lui donne 4 morceaux de sucre et 1/3 de sa soupe sans lui faire d'insuline;
à 21 heures, glycémie à 0 g. 99.

Le 1er décembre :

à 9 heures, glycémie à 2 g. 22;
à 12 heures, glycémie à 2 g. 22.

De ces divers dosages, on peut conclure que le 30 novembre, de 10 h. 30 à 12 h. 30, le chien n'était plus sous l'action de l'insuline, puisque le taux glycémique montait rapidement, sans apport exogène de sucre (0 g. 88 par litre et par heure); une injection d'insuline (10 unités) faite à ce moment amène l'animal au bord du coma hypoglycémique au bout de 6 heures (chute de 4 g. 58 à 0 g. 53) : on est alors obligé de donner une soupe; malgré cela, la glycémie n'est remontée qu'à 0 g. 99 au bout de 3 heures et se retrouve à des taux égaux (2 g. 22) le lendemain à 9 heures et 12 heures. Ce taux de 2 g. 22 ne peut être tenu pour un taux d'équilibre; une seule explication est alors possible : de



Courbe 10.

9 heures du soir à 9 heures du matin, la glycémie a dû passer par des valeurs supérieures à 2 g. 22 sous l'effet de l'alimentation, puis redescendre par la suite sous l'effet de l'action hypoglycémiante de l'insuline encore agissante. Entre 9 heures et 12 heures, le 1er décembre, cette action insulinique a pu prendre fin, et dès lors le taux glycémique de se relever comme cela s'est produit le 30 novembre.

Ceci montre qu'une injection de 10 unités d'insuline chez le chien dépancréaté agit pendant environ 20 à 22 heures : R. Castagnou [18] a pu suivre des courbes d'hypoglycémie insulinique par voie sous-cutanée, chez des chiens dépancréatés; au bout de 18 heures, le taux glycémique n'était pas encore revenu à son taux initial.

Une *épreuve d'hyperglycémie adrénalinique* faite le 1er décembre montre l'extrême appauvrissement en réserves glycogéniques; la glycémie ne monte, en effet, que de 0 g. 10.

Du 1er au 6 décembre, le chien présentant à chaque instant des accidents hypoglycémiques, on réduit progressivement l'insuline à 15 unités par jour. Le poids du chien est alors de 18 kilos. On décide de faire une nouvelle épreuve de tolérance au glucose, mais instruit par les observations antérieures, on s'arrangera à ce que le chien ne soit pas sous l'effet de l'insuline au moment de l'épreuve.

Le 4 décembre : à 19 heures, 1/3 de sa soupe et 8 unités d'insuline.

Le 5 décembre :

à 10 heures, glycémie à 2 g. 36;
à 10 h. 05, 1/3 de sa soupe et 8 unités;
à 15 heures, glycémie à 0 g. 97;
à 15 h. 05, 1/3 de sa soupe et 8 unités;
à 19 heures, glycémie à 0 g. 46;
à 19 h. 05, 1/3 de sa soupe et 2 unités.

Le 6 décembre :

à 9 heures, a uriné 500 cm³; 0 de sucre; glycémie à 2 g. 16;
9 h. 30, 1/3 de sa soupe et 3 unités;
14 heures, glycémie à 1 g. 67;
15 heures, 1/3 de sa soupe sans insuline;
19 heures, glycémie à 1 g. 78;
19 h. 05, 1/3 de sa soupe sans insuline.

Le 7 décembre :

à 10 h. 30 : *troisième épreuve de tolérance au glucose* (courbe 11). Glycémie initiale, 3 g. 10 (soit 25 heures après une injection de 3 unités d'insuline et 15 heures après une dernière soupe); l'observation a duré de 10 h. 30 à 17 h. 30;
à 18 h. 45, glycémie à 3 g. 24;
à 20 heures, glycémie à 3 g. 28;
à 20 heures, 1/3 de sa soupe sans insuline;
à 20 heures, glycémie à 3 g. 74.

Le 8 décembre, on donne la soupe en trois fois, sans insuline.

Le 9 décembre :

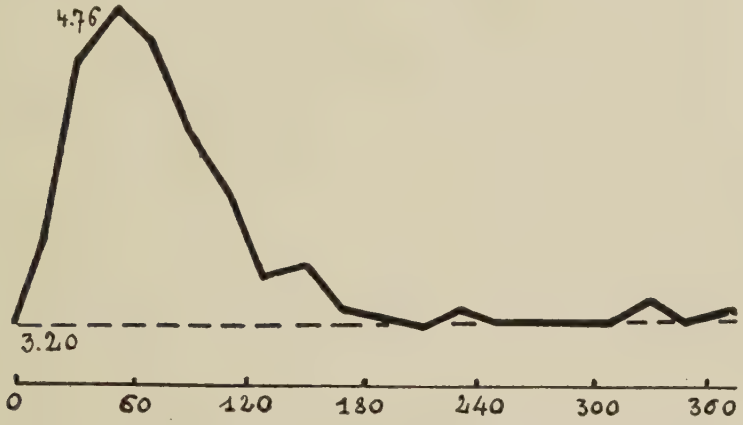
à 10 heures, glycémie à 3 g. 27; on donne 1/3 de sa soupe sans insuline;
à 14 heures, glycémie à 3 g. 47; de 10 à 14 heures, il a uriné 26 g. 80 de sucre (à 53,65 p. 1.000); on lui donne 1/3 de sa soupe sans insuline;

à 19 h. 30 : glycémie à 3 g. 38. De 14 heures à 19 h. 30, il a uriné 40 g. 04 de sucre (à 57,20 p. 1.000). On lui donne 1/3 de sa soupe sans insuline.

Le 10 décembre :

à 9 heures, glycémie à 3 g. 10. De 19 h. 30 à 9 heures, il a uriné 80 g. 45 de sucre (à 53,65 p. 1.000).

Dans les 24 heures, le chien a uriné 147 g. 30 de glucose; or, dans le même temps, il a absorbé 150 grammes de chair musculaire et 150 grammes de pain très sec, ce qui fait environ 150 grammes de glucides (100 g. de chair musculaire contenant : 65 parties d'eau; 20 de protides; 12 de glycogène; 3 de lipides — 100 g. de pain sec



Courbe 11. — Courbes de tolérance au glucose effectuées chez le chien : avant (courbe 8); 9 jours après (courbe 10); 27 jours après (courbe 11) la pancréatectomie.

contenant 78 g. de glucides). De plus, ses urines contenaient, par litre : 9 g. 13 d'urée, 4 g. 42 d'azote uréique et 4 g. 77 d'azote total, soit 12 g. 90 d'azote total par 24 heures.

En résumé, on peut dire que, du 6 au 11 décembre, sans injection d'insuline, ce chien maintenait spontanément son taux glycémique basal à 3 g. 20; à ce taux s'établissait un équilibre entre les divers mécanismes de charge et de décharge glycémique (élimination rénale, combustion, glycogénopexie résiduelle d'une part, et la néo-glucogénèse par désintégration protido-lipidique d'autre part). Tout glucose apporté de l'extérieur produit une hausse temporaire de la glycémie, en attendant d'être éliminé pour ses 99 p. 100 par les reins, tel un corps étranger inutilisable.

Le 11 décembre à 9 heures : glycémie à 3 g. 22. Poids, 16 kg. 500. Soupe comme d'habitude, sans insuline.

Dans la journée, le chien est fatigué; on ne trouve pas la raison.

Le 12 décembre à 9 heures : chien très abattu, ne voulant pas se lever. On constate un volumineux épanchement purulent de la patte. Température à 40°. Glycémie à 2 g. 74. On incise. On draine.

L'insuline est reprise à la même dose.

En 4 jours, la plaie est cicatrisée.

Depuis lors, l'apparition de nouveaux accidents d'hypoglycémie oblige à diminuer encore la dose d'insuline : trois fois 3 unités avec 400 grammes de viande et 250 grammes de pain.

L'amaigrissement, très marqué, empêche de faire de nouvelles épreuves. Le chien se maintient dès lors dans un état stationnaire. Poids : 14 kilos.

Le 3 janvier, il est sacrifié. La pancréatectomie était complète; le foie pesait 380 grammes, légèrement graisseux; rate, 26 grammes; glycogène hépatique, 3 g. 97 p. 100 (soit 15 g. 08 pour la totalité); glycogène musculaire, 0 g. 968 p. 100; glycogène cardiaque, 1 g. 370.

La rate et le muscle ne contenaient pas d'insuline.

Relevés histologiques :

Tête : 5.948; — Queue : 18.117.

Dosage de l'insuline contenue dans le pancréas :

Poids du chien, 30 kg. 400;

Poids du pancréas, 54 g. 500;
Quantité absolue d'insuline, 12,5 unités;
Quantité par kilo de pancréas, 230 unités;
Quantité par kilo de chien, 0,412 unités.

La première courbe est absolument normale.

La deuxième courbe a été effectuée 9 jours après la pancréatectomie, à une époque où le chien était en glycogénolyse intense; elle est superposable aux courbes de Houssay, Lewis et Foglia, et de Soskin et Allweiss.

La troisième courbe a été effectuée 27 jours après la pancréatectomie; le chien avait considérablement maigri (17 kilos au lieu de 30 kg. 400). Comme nous avons pu nous en rendre compte (voir l'observation), il était à ce moment-là équilibré spontanément à un taux glycémique de 3 g. 10 : les mécanismes de charge et de décharge glycémique se balançant.

Les réserves glycogéniques étaient alors réduites au minimum. Cette courbe est très intéressante à considérer : si la phase hyperglycémique est intense (en durée, en aire totale et surtout en hyperglycémie maxima), elle diffère essentiellement de la courbe « diabétique » classique, représentée par la deuxième courbe, en ce que le retour vers le taux initial se fait rapidement et débute même précocement à la 50e minute, ce qui est un délai très voisin de la normale.

Le taux initial est finalement atteint à la 190e minute et conservé pendant les 200 minutes suivantes. Mais il ne se produit pas d'hypoglycémie post-hyperglycémique.

Nous pensons que ces différences tiennent à ce que :

— Au moment de la deuxième courbe, le chien différait du chien normal en ce qu'il n'avait plus de pancréas, c'est-à-dire était sans insuline, mais aussi en ce qu'il était en décharge glycogénique.

— Tandis que, au moment de la troisième courbe, le chien avait atteint une stabilisation de la glycémie par suite de la diminution extrême de ses réserves glycogéniques. Comme le chien normal, il avait une glycémie qui n'avait plus tendance à s'élever; la seule différence tenait en ce que le taux de la stabilisation était plus élevé. Enfin, ce chien possédait alors un mécanisme régulateur que ne possède pas le chien normal : l'élimination rénale, puisque le seuil se trouvait largement dépassé. Ces remarques constituent les bases de l'interprétation générale des phénomènes que nous proposerons ultérieurement.

C. — *Conclusions.*

L'ablation du pancréas entraîne des modifications touchant toutes les phases de la courbe de tolérance au glucose.

a) Phase d'hyperglycémie.

La phase d'hyperglycémie s'amplifie avec augmentation de l'aire, de l'hyperglycémie maxima et de la durée d'hyper-

glycémie. Mais la courbe diffère grandement suivant que l'épreuve est effectuée sur un chien à glycémie ascendante ou sur un chien en équilibre glycémique. C'est la pente de la ligne descendante qui, dans ces conditions, varie.

Cette ligne, qui, chez le chien normal, part de l'hyperglycémie maxima (+ 0,50 de moyenne environ à la 30e minute) et rejoint le taux de départ à la 100e minute environ, présente une pente dont l'angle est rapporté dans le tableau. La valeur de cet angle, disons-le dès à présent, nous paraît, dans les conditions normales, mesurer assez bien l'activité du pancréas interne, tendant vers 0 dans les cas d'hypoactivité. Cette conception paraît se vérifier dans la deuxième courbe du chien 42 (9 jours après pancréatectomie), mais semble, au contraire, infirmée par la troisième courbe (27 jours après pancréatectomie) : cette opposition des faits n'est qu'apparente, à notre avis, car, dans ces deux derniers cas, un facteur de décharge glycémique intervient, que le chien ne possède pas à l'état normal : l'élimination rénale. Rapportons-nous au paragraphe du chapitre premier dans lequel est exposé le mécanisme physiologique de la courbe de tolérance au glucose, et appliquons ces données aux trois cas actuels.

1° Chien normal. — Arrivé à l'hyperglycémie maxima (qui ne dépasse pas le seuil d'élimination rénale), l'organisme est dans un état tel que le système de décharge glycémique domine; ce système est constitué par le stockage lacunaire, par la glycogénopexie et la glyco-combustion extra-insuliniennes, et par la fonction insulinienne, l'élimination rénale ne jouant pas. La glycogénopexie et la glyco-combustion extra-insuliniennes sont minimes; le stockage lacunaire est un phénomène d'équilibre purement physique, entre le sang et les milieux lacunaires, qui n'aurait aucune raison de changer si un facteur actif ne venait modifier les concentrations d'un côté ou de l'autre; ce facteur actif, c'est la fonction insulinienne, qui apparaît donc comme jouant le rôle

primordial et abaissera le taux glycémique vers sa valeur d'équilibre, d'autant plus vite que son intensité sera grande.

Ces considérations nous ont amené à préférer l'ingestion à l'injection dans l'épreuve de tolérance au glucose. L'inondation brusque que réalise l'injection hausse le taux glycémique au-dessus de la valeur du seuil rénal, ce qui adjoint ce nouveau facteur aux conditions de régulation habituelles jusqu'au moment où le taux glycémique redescend en-dessous de ce seuil : ainsi s'expliquent les courbes obtenues de cette façon, qui montrent tout d'abord une chute verticale tant que l'élimination rénale joue, puis une chute dont la pente est de l'ordre de celle observée dans les épreuves par ingestion, à partir du moment où l'élimination rénale ne joue plus.

2° Chez le chien récemment dépancréaté (courbe 2, chien 42). — Le système de décharge glycémique ne comprend plus la fonction insulinienne, mais s'est enrichi de l'élimination rénale qui fonctionne durant toute la courbe, et qui explique le début de descente assez brusque; mais, d'un autre côté, le chien est en glycogénolyse : c'est à cela qu'est dû le relèvement de la courbe observée vers la fin de l'épreuve.

3° Chez le chien depuis longtemps dépancréaté (courbe 3, chien 42). — Ce chien a spontanément réalisé un équilibre glycémique, au taux de 3 g. 10, entre les fonctions de décharge (élimination rénale, glycogénopexie et glyco-combustion résiduelles, stockage lacunaire) et les fonctions de charge (glycogénolyse et néo-glucogénèse protido-lipidique). Comme le chien normal, il est en équilibre glycémique, mais à un équilibre glycémique situé au-dessus du seuil rénal. C'est l'élimination rénale qui joue alors le rôle principal dans la glyco-régulation, dès que du glucose est introduit en surplus dans l'organisme. On ne peut donc comparer entre elles les pentes du chien normal et du chien diabétique dans ces conditions, parce qu'elles sont de nature essentiellement différente.

b) **Phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique.**

Les résultats rapportés autorisent à conclure que :

α. La phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique est de nature insulinienne. Sa production implique l'existence d'une fonction insulinienne;

β. Son absence, toutefois, ne prouve pas la destruction de cette fonction.

Ceci découle de ce que la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique ne se produit pas chez le chien dépancréaté, mais peut manquer chez le chien normal. Dans ce cas (un seul cas observé par nous), on remarquera que l'absence d'hypoglycémie post-hyperglycémique a coïncidé avec une pente d'hyperglycémie réduite (chien 47).

TROISIEME PARTIE

I. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN PARTIELLEMENT DEPANCREATE

A. — *Recherches antérieures.*

Kepinov et Petit-Dutaillis [70] expérimentent sur des chiens « partiellement dépancréatés et porteurs d'une greffe pancréatique ». Absorption *per os* de 1 g. 50 de glucose par kilo. Trois chiens sont examinés : pour l'un, la courbe part de 1 gramme, passe à 2 g. 1 à la 120e minute et se trouve encore à 1 g. 40 au bout de 4 heures : donc, phase hyperglycémique très amplifiée; par la suite, la courbe n'a pas été prolongée. Pour le deuxième chien, la courbe part de 1 g. 05, passe à 2 g. 70 à la 30e minute, à 2 grammes à la 60e, 1 g. 55 à la 120e, rejoint le taux initial au bout de 3 heures, puis, tombe légèrement en dessous de 1 gramme, valeur à laquelle elle se stabilise jusqu'à la 6e heure; la courbe s'arrête là.

Pour le troisième chien enfin, la courbe part de 2 grammes, passe à 2 g. 25 au bout de 30 minutes, puis redescend à 2 grammes à la 60e minute, 1 g. 60 à la 120e minute, 1 g. 80 à la 180e, 1 g. 25 à la 240e.

Ces résultats sont donc très variés. Peut-on en tirer des conclusions ? Nous ne le croyons pas, car les conditions d'expérimentation ne sont pas suffisamment précisées; nous n'avons, en effet, aucune indication sur la nature de ces greffes pancréatiques, sur leur importance, sur les régimes et les traitements des chiens, sur l'ancienneté de leur greffe enfin.

Darnaud [45] rapporte les résultats d'expériences d'inondation (injection intraveineuse de 0 g. 75 de glucose par kilo en solution à 75 p. 100) obtenues chez un chien dépancréaté et porteur d'un greffon. Chien 1 : glycémie de départ, 0,90;

maximum d'hyperglycémie, 2 g. 50 une minute après, descente progressive jusqu'à 1 g. 10 au bout de 2 heures. Donc, courbe incomplète.

B. — *Recherches personnelles.*

a) Chez un chien dépancréaté porteur d'une greffe de Hédon.

Chien n° 30.

Chien mâle, mis au régime standard dès son arrivée. Le 7 avril 1935 (10 jours après), *première épreuve de tolérance au glucose* (courbe 12). Le 10 avril, opération sous anesthésie au chloroforme : pancréatectomie partielle du corps et de la queue de l'organe, avec conservation du processus uncinatus que l'on place sous la peau de l'abdomen, avec ses connexions vasculo-nerveuses (opération de Hédon). Diète lactée jusqu'au 14; légère glycosurie. Le 14, on reprend la nourriture normale. Le 15, au matin, la glycémie à jeun est de 0 g. 88. Il n'y a pas de sucre dans les urines. Mais le 19, une glycosurie s'installe, d'abord légère (5 g. p. 1.000), puis qui va s'accroissant durant la journée. Le 20, la glycémie, le matin à jeun, est de 2 g. 20. On effectue alors une *deuxième épreuve de tolérance au glucose* (courbe 13). Pendant deux jours, ce diabète persiste, puis il disparaît; à ce moment, on fait une *troisième épreuve de tolérance au glucose* (courbe 14). Les épreuves ont été faites avec 30 grammes de glucose dans q. s. p. 100 cm³ d'eau.

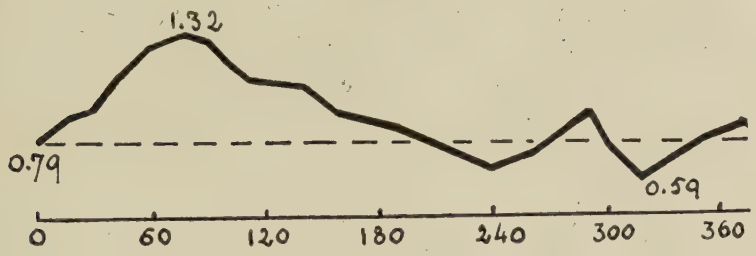
Les courbes sont reproduites ci-contre, et dans le tableau sont consignées leurs caractéristiques fondamentales.

Tableau II.

Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues, chez le chien n° 30, avant (courbe 12) **et après** (courbes 13 et 14) **une greffe de Hédon.**

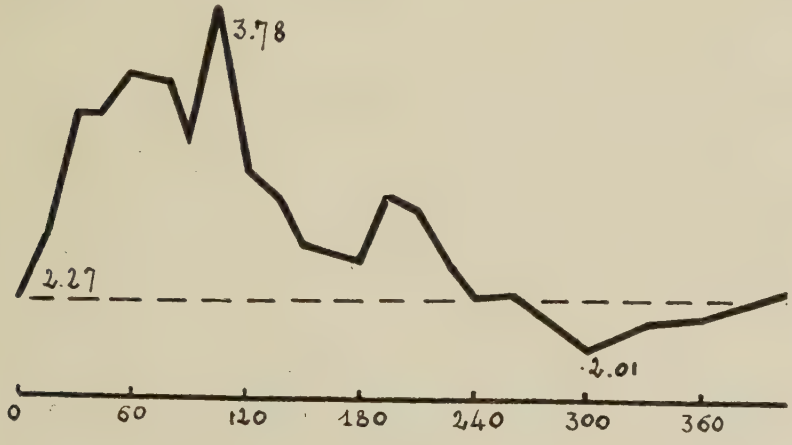
Courbes	Glycémie initiale	Glucose absorbé	PHASE D'HYPERGLYCEMIE				PHASE D'HYPOGLYCEMIE			
			Durée (min.)	Aire (mm2)	Hyperglyc. Mx.	Horaire Hyper Mx.	Durée	Aire	Hypoglyc. Mx.	Horaire Hypo Mx.
12...	0,79	30gr dans 100 cc..	210	5.487	+ 0,53	75	100	962	—0,20	320
13...	2,25	30gr. dans 100 cc..	245	15.750	+ 1,53	105	120	1.212	— 0,24	300
14 ..	1,02	30gr dans 100 cc..	165	14.300	+ 1,80	60	180	4.062	—0,30	255

L'épreuve n° 1 a été faite à l'état normal; la courbe obtenue présente une phase d'hyperglycémie de durée inusitée, dans ces conditions, avec lenteur de la descente; elle apparaît normale par ailleurs (courbe 12).



Courbe 12.

L'épreuve n° 2 a été faite en pleine période diabétique; il est à remarquer que le chien ne recevait pas d'insuline, et que la glycémie paraissait stabilisée à 2 g. 25. La phase hyperglycémique est anormalement amplifiée dans sa durée, son intensité et dans l'horaire de production de l'hyperglycémie maxima (courbe 13).

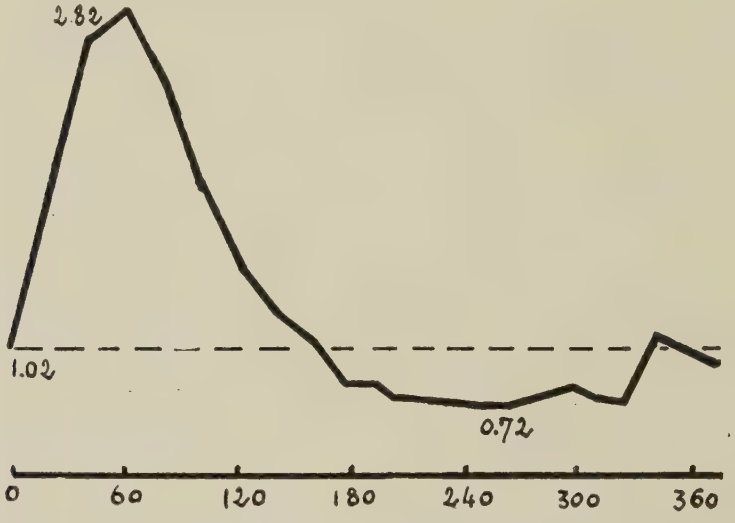


Courbe 13.

L'hypoglycémie post-hyperglycémique ne s'en produit pas moins, de valeurs normales. Finalement, le taux glycémique remonte au taux initial. Dans toutes ses parties, cette courbe

est remarquable par l'instabilité du taux glycémique; particularités qu'il faut, sans doute, rapprocher des observations de Hansen, rapportées d'autre part [59].

L'épreuve n° 3 date d'une période où le syndrome diabétique avait disparu. La réaction hyperglycémique est aussi intense, mais de moins longue durée et beaucoup plus régulière; l'hypoglycémie post-hyperglycémique enfin est bien marquée (courbe 14).



Courbe 14. — Courbes de tolérance au glucose obtenues chez le chien n° 30 avant (courbe 12) et après (courbes 13 et 14) une greffe de Hédon.

Dans aucun cas, il n'a été noté d'hypoglycémie pré-hyperglycémique.

Pour l'interprétation de ces courbes, il faut remarquer qu'il s'est agi d'un diabète léger, par insuffisance insulinienne partielle, avec stabilisation de la glycémie, et glycosurie légère. Ces diabètes légers et transitoires ont été parfois signalés au cours des greffes de Hédon. Ce diabète une fois disparu, il restait un moignon pancréatique vraisemblablement en hyperactivité compensatrice; on se trouvait alors en présence d'un chien dont le pancréas, en activité accrue, était

quantitativement suffisant pour maintenir la glycémie basale à une valeur normale, mais qui, par contre, était insuffisant pour répondre à un brusque apport de glucose. Mais, de toutes façons, ce pancréas était en hyperactivité fonctionnelle.

b) Chez un chien partiellement dépancréaté.

(Chien n° 40.)

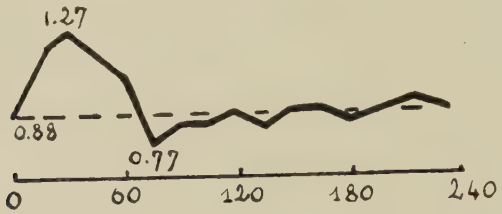
Hedon, Sandmeyer, ont montré que, par une pancréatectomie partielle mais suffisante, il était possible de créer un diabète léger. Thiroloix [136] a amélioré la technique en conservant, non point une partie quelconque du pancréas, mais la portion pancréatique attenant au canal de Wirsung, ce qui permet d'éviter la déficience pancréatique externe; de cette façon, on peut créer des diabètes chroniques de longue durée, qui, pendant plusieurs mois, sont réductibles par le régime : sortes de « diabètes suspendus » suivant le mot d'Escudero [137].

Résumé de l'expérimentation. — Après une première épreuve de tolérance au glucose (courbe 15), on pratique une pancréatectomie partielle; pendant quelques jours, il se produit une glycosurie et une élévation de la glycémie à jeun (1 g. 28). Mais, très rapidement, ce syndrome diabétique rétrocède entièrement puisqu'il ne persiste même pas de glycosurie alimentaire. C'est à ce moment que l'on effectue une deuxième épreuve de tolérance au glucose (courbe 16).

Une deuxième intervention permet de réduire de moitié le moignon pancréatique. Dans les jours qui suivent, une glycosurie assez forte (10 à 15 g. par 24 heures) apparaît, malgré une nourriture relativement réduite. Mais de nouveau cette glycosurie s'amende, et, au bout de 10 jours, il ne reste qu'une glycosurie de 3 grammes par 24 heures, uniquement alimentaire, sans hyperglycémie à jeun.

Une troisième épreuve de tolérance au glucose est alors pratiquée (courbe 17), puis une quatrième 15 jours plus tard (courbe 18). Dès ce moment, on cherche à surmener le pancréas par un régime

très riche en sucre (400 à 800 grammes de glucose par jour). Au bout de 12 jours, on pense y être parvenu. Mais la mort brusque de l'animal ne permet pas d'effectuer une nouvelle épreuve de tolérance. Les épreuves ont été faites avec 25 grammes de glucose dans q. s. p. 100 cm³ d'eau.



Courbe 15.

A l'autopsie, on a constaté que le moignon pancréatique pesait 12 grammes : sa richesse insulaire était de 2,43 alors qu'elle était de 2,04 au début de l'expérimentation. Le foie, macroscopiquement normal, présentait un début de cirrhose avec clarification des cellules hépatiques.

Les courbes sont reproduites ci-contre, et, dans le tableau, sont consignées leurs caractéristiques fondamentales.

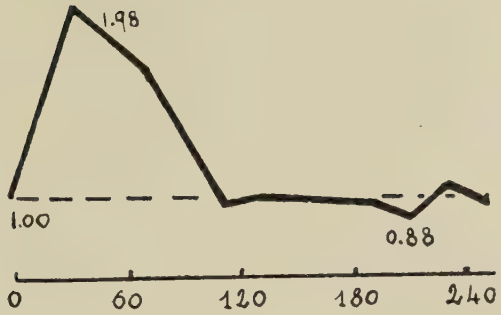
Tableau III

Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues, chez le chien n° 40, avant (courbe 15) **et au cours** (courbes 16, 17, 18) **d'une pancréatectomie partielle progressive.**

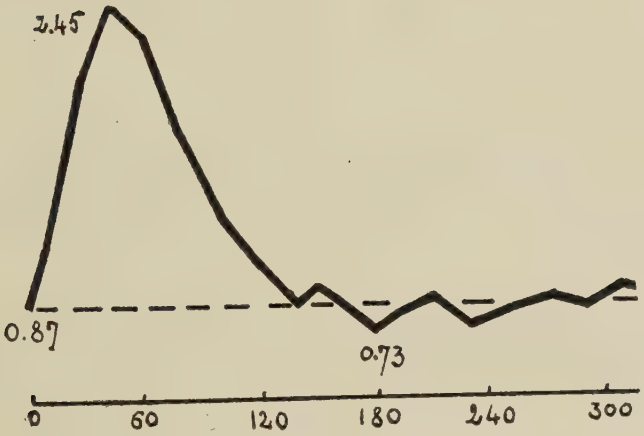
Courbes	Glycémie initiale	PHASE D'HYPERGLYCÉMIE				PHASE D'HYPOGLYCÉMIE			
		Durée (min.)	Aire (mm²)	Hyperglyc. Max.	Temps d'hyper. Mx.	Durée	Aire	Hypoglyc. Mx.	Temps d'hypo Mx.
1.....	0,88	70	1.530	+ 0,34	30	80	320	— 0,11	75
3.....	1	110	5.592	+ 0,98	30	110	370	— 0,12	210
2.....	0,87	160	10.246	+ 1,58	45	140	666	— 0,14	180
4.....	1,01	120	7.728	+ 1,26	45	230	1.765	— 0,16	165

La courbe 1 a été faite à l'état normal.

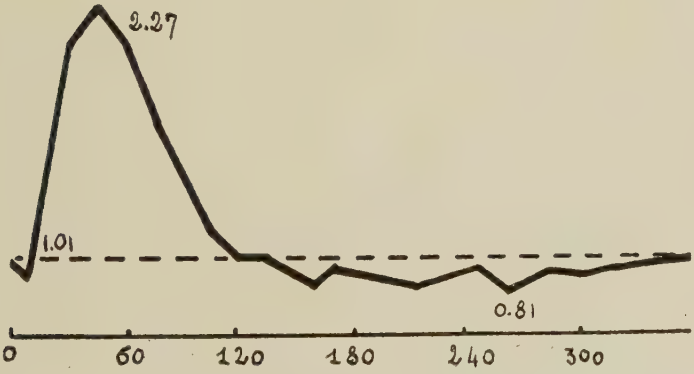
La courbe 2 a été faite au moment où le léger état diabé-



Courbe 16.



Courbe 17.



Courbe 18. — Courbes de tolérance au glucose obtenues avant (courbe 15), et au cours (courbes 16, 17, 18) d'une pancréatectomie partielle progressive.

tique, consécutif à la première pancréatectomie partielle, venait de rétrocéder.

Les courbes 3 et 4 sont postérieures à une nouvelle réduction du moignon pancréatique. Elles ont été effectuées au moment où, après une glycosurie importante, il ne persistait plus qu'une légère glycosurie alimentaire.

Les trois dernières courbes correspondent donc à une fonctionnement pancréatique déficient; mais remarquons que cette déficience fonctionnelle est purement quantitative; au point de vue qualitatif, le pancréas devant être au contraire en hyperactivité compensatrice. Cette remarque ne devra pas être perdue de vue au moment de l'interprétation des résultats.

II. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN A PANCREAS LENTEMENT ATROPHIE

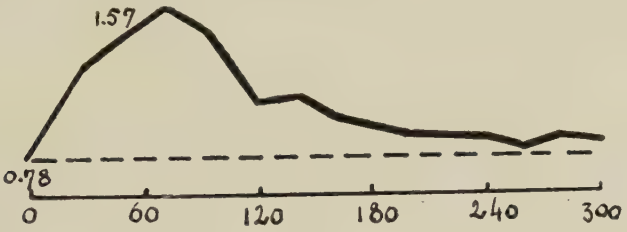
Nous avons provoqué l'atrophie lente du pancréas par ligature et section des canaux pancréatiques. Cette expérimentation a été réalisée chez 4 chiens, n^{os} 9, 14, 23 et 24, dont nous donnons ci-joint un résumé des observations.

Chien n° 9 (Courbe 19).

Le 20 mars 1934, on sectionne les deux canaux pancréatiques entre deux ligatures. Le 6 juillet 1934, nouvelle laparotomie de contrôle : le pancréas est réduit à une masse dure de la grosseur d'un crayon de fort calibre : le foie est d'aspect normal. Par mesure de sûreté, on décolle entièrement le pancréas tout le long du duodénum et on lie en masse. La courbe de tolérance au glucose est faite le 25 septembre. Enfin le chien est sacrifié le 7 novembre 1934. Il pèse alors 16 kg. 400 au lieu de 20 kg. 750. Le pancréas est réduit à un tractus fibreux pesant 7 g. 75. Le foie présente de la dégénérescence graisseuse. Le résidu pancréatique ne contenait pas d'insuline; du moins les extraits qui ont pu être faits ne produisaient chez le lapin aucune action hypoglycémiante.

L'examen histologique du pancréas montrait qu'il ne persistait que quelques nodules épithéliaux noyés dans une masse fibreuse dense, un peu plus nombreux dans la queue que dans la tête. Ces

nodules sont constitués de cellules, les unes sombres, les autres claires; celles-ci sont rares au niveau de la queue, où elles forment parfois de véritables amas. Les cellules sombres sont certainement des cellules exocrines en voie d'atrophie. Les cellules claires pos-

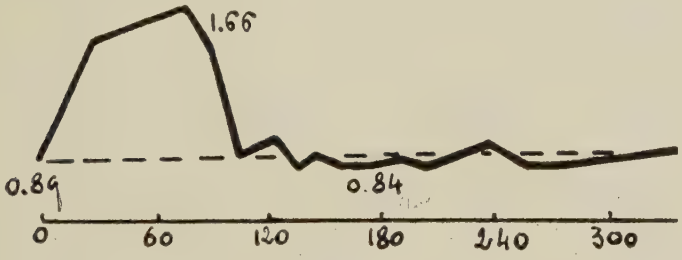


Courbe 19.

sèdent un noyau arrondi, à chromatine finement granuleuse, le cytoplasme est clair, granuleux par places. Elles paraissent être de nature endocrine; mais il est difficile de se prononcer d'une façon certaine sur ce point. Ces plages d'ailleurs sont envahies par des cellules conjonctives.

Chien n° 14 (22 kg. 900) (Courbe 20).

Ligature des canaux pancréatiques le 17 juillet 1934. Mise au régime standard. Le 6 décembre 1934, par laparotomie, on constate que le pancréas s'atrophie; le foie paraît jaune, le glycogène est de 3,90 p. 100.

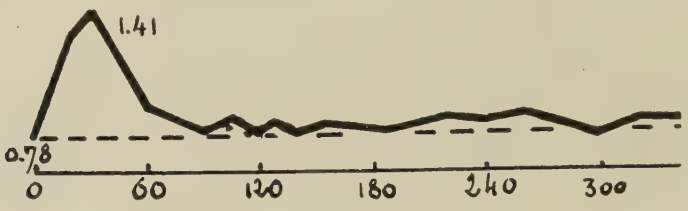


Courbe 20.

Le 15 janvier 1935, nouvelle laparotomie de contrôle; le pancréas est atrophié et réduit à un tractus fibreux; le foie est d'aspect normal. La courbe de tolérance au glucose est effectuée le 28 novembre 1935. L'état général du chien est superbe.

Chien n° 23 (19 kg. 90) (Courbe 21).

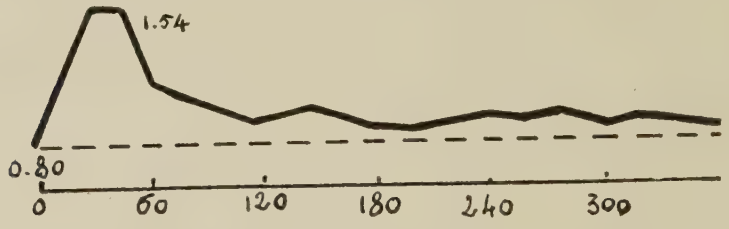
Ligature des canaux pancréatiques le 10 décembre 1934. Mise au régime standard, plus pancréatine. Le 9 mai 1935, on contrôle que les sections ont été réussies, et que le pancréas est presque entièrement atrophié; le foie est d'aspect normal. L'épreuve de tolérance au glucose est effectuée le 28 novembre 1935. L'état général du chien est superbe.



Courbe 21.

Chien n° 24 (Courbe 22).

Ligature des canaux le 20 décembre 1934. Mise au régime standard plus pancréatine. Le 15 mai 1935, par laparotomie, on constate que le canal principal n'a pas été sectionné, ce qui a évité l'atrophie de la tête du pancréas. Ce canal est alors sectionné. Le foie est d'aspect normal. L'épreuve de tolérance au glucose a été effectuée le 3 décembre 1935 : très bon état du chien.



Courbe 22. — Courbes de tolérance au glucose obtenues chez des chiens à canaux pancréatiques ligaturés et sectionnés depuis plusieurs mois.

Schéma et résumé de l'expérimentation.

Ligature et section des canaux pancréatiques. Quelques mois après, laparotomie de contrôle et nouvelle section dans

le cas où un canal aurait été laissé. Quelques mois après encore, nouvelle laparotomie de contrôle : cette fois, tous les pancréas ont été constatés en atrophie complète ou sur le point de l'être.

Les courbes de tolérance au glucose ont été effectuées au bout de 7, 16, 11, 7 mois, respectivement pour les chiens 9, 14, 23 et 24, temps compté à partir de la ligature intégrale de tous les canaux. Le chien 9 a été entièrement étudié et autopsié. Les trois autres chiens sont toujours en expérience.

Par la section des canaux pancréatiques, on produit une atrophie lente de la portion exocrine de l'organe; c'est une notion classique. Que devient alors la partie endocrine ? Les opinions diffèrent à ce sujet; pour les uns, le tissu insulaire persiste et se perpétue; pour d'autres, s'il est exact qu'il résiste plus longtemps que le parenchyme exocrine, il finit cependant par disparaître.

A l'heure actuelle, nous ne pouvons répondre à cette question, nos expériences n'étant pas terminées.

Rappelons que, chez le chien 9, le tractus fibreux, reliquat du pancréas, contenait des amas de cellules claires, décrites plus haut, qui ressemblaient à des cellules insulaires; mais il nous est impossible de nous prononcer d'une façon certaine sur leur nature et encore moins sur leur valeur fonctionnelle.

Quelle est la part prise par ces cellules dans la glyco-régulation ? Quelle est la part qui revient peut-être à la suppléance fonctionnelle splénique, comme Escudero [137] l'a démontré dans des circonstances analogues ? Nous ne pouvons rien dire encore à ce sujet.

Mais, de toute façon, il n'est pas douteux que cette atrophie lente du pancréas amène un fonctionnement en quelque sorte défectueux de l'organe insulaire. Si les pancréatectomies partielles rendent un pancréas « quantitativement » insuffisant, les ligatures le rendent très vraisemblablement « qualitativement » déficient.

Les courbes obtenues (25 g. de glucose dans 75 cm^3 d'eau) sont reproduites ci-joint.

Ces résultats montrent que :

1° De tels pancréas atrophiés sont suffisants pour maintenir une glycémie basale normale et pour réaliser une glycorégulation très voisine de la normale.

2° La courbe de tolérance au glucose est à peu près normale chez le chien 14, avec cependant une phase d'hyperglycémie un peu amplifiée.

3° Dans les trois autres cas, elle diffère de la courbe normale par l'absence d'hypoglycémie post-hyperglycémique (chiens 9, 23 et 24) et par la lenteur de la ligne de pente de l'hyperglycémie (chiens 9 et 24).

III. — CONCLUSIONS

Les expériences groupées dans ce paragraphe apportent les notions suivantes :

1° L'insuffisance insulinienne quantitative (hypo-insulinisme) se traduit par une augmentation de la durée de l'hyperglycémie, et de l'hyperglycémie maxima. Mais l'angle de chute reste normal et l'hypoglycémie post-hyperglycémique peut se produire, parfois même plus durable qu'à l'état normal, et ceci même dans les cas où l'insuffisance pancréatique permet l'installation d'un petit état diabétique.

2° L'insuffisance insulinienne qualitative (dysinsulinisme) que réalise l'atrophie lente du pancréas se traduit au contraire par l'absence d'hypoglycémie post-hyperglycémique et la lenteur de chute de l'hyperglycémie.

QUATRIEME PARTIE

EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN A PANCREAS ENERVE

Gayet [138] trouve que chez les chiens dépancréatés et porteurs d'un pancréas greffé au cou, il se produit toujours une hypoglycémie post-hyperglycémique de valeur d'ailleurs supérieure à la normale.

Houssay, Lewis et Foglia [132] opèrent sur des chiens également dépancréatés et porteurs d'un pancréas au cou, en injectant par voie veineuse 1 gramme de glucose par kilo, l'injection durant de 3 à 5 minutes. Ils observent :

a) Une élévation glycémique à peu près égale à la normale;

b) Un retour à la normale un peu plus lent (1 h. 30, 2 heures, 3 heures et 4 heures au lieu de 1 heure à 1 h. 30).

c) Une hypoglycémie post-hyperglycémique constante comme chez les chiens normaux et plus intense que chez ceux-ci.

Les auteurs concluent de ces faits que « l'intensité plus forte de l'hypoglycémie secondaire paraît démontrer que l'innervation extrinsèque du pancréas modère un peu cette réaction, peut-être par inhibition de la sécrétion endocrine de la glande ».

Dans une deuxième note [133], ils confirment la valeur de cette conclusion en montrant que, chez des chiens à

vagues sectionnés au-dessus du cardia, et chez des chiens à pancréas énervé, il se produit des courbes normales avec, le plus souvent, une hypoglycémie réactionnelle plus forte.

Conclusions.

Dans la réponse insulinienne à l'hyperglycémie provoquée, le système nerveux pancréatique joue certainement un rôle qui, à l'état normal, paraît être un rôle frénateur, puisque l'hypoglycémie post-hyperglycémique est plus forte quand le pancréas a été énervé.

CINQUIEME PARTIE

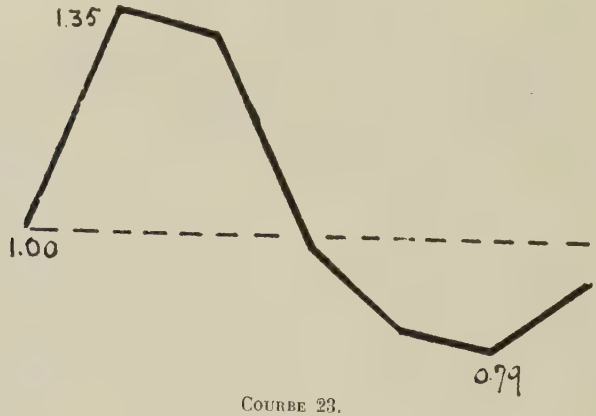
I. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN RECEVANT DES INJECTIONS D'EXTRAIT HYPOPHYSAIRE

A. Biasotti [139] suit l'évolution de la glycémie après injection de 1 gramme de glucose par kilo chez un chien normal, puis chez ce même chien après l'avoir traité pendant un certain temps par de l'extrait anté-hypophysaire. A l'état normal, il se produit une hypoglycémie post-hyperglycémique. Après traitement, l'auteur observe « qu'il s'est produit un état diabétique : l'injection intraveineuse n'augmente plus le quotient respiratoire; la courbe hyperglycémique part d'un niveau élevé, monte plus haut et se prolonge beaucoup plus longtemps qu'à l'état normal ». La courbe donnée ne rejoint effectivement pas le taux initial; mais l'observation n'a duré que 2 heures, ce qui est nettement insuffisant et ne permet pas d'affirmer l'absence d'hypoglycémie post-hyperglycémique. Malheureusement, la note n'indique pas la nature de l'extrait hypophysaire injecté, ni si l'injection était faite au début même de l'épreuve ou si elle était faite depuis un certain nombre d'heures.

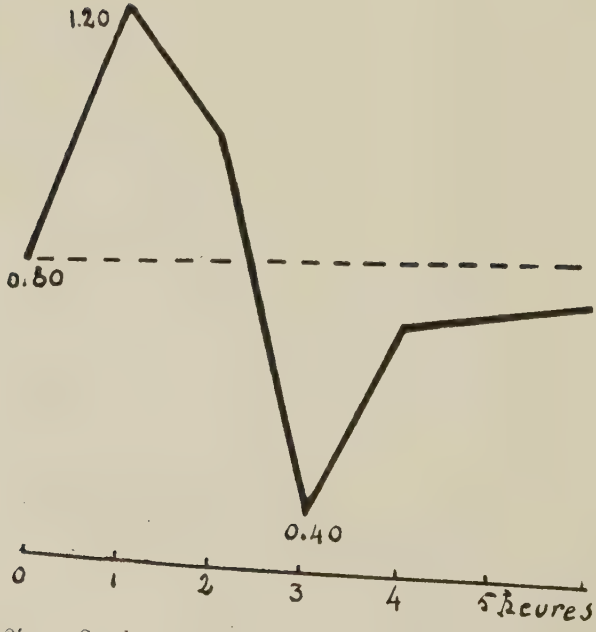
II. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN SANS HYPOPHYSE

L. Kepinov [140] observe que, dans ces conditions, il se produit une baisse de la glycémie à jeun et une augmentation de la tolérance au glucose : la phase d'hyperglycémie est

diminuée et raccourcie; la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique est plus précoce, plus forte et plus prolongée. L'hyperglycémie maxima, par contre, est égale et se fait sensiblement au même horaire.



Courbe 23.

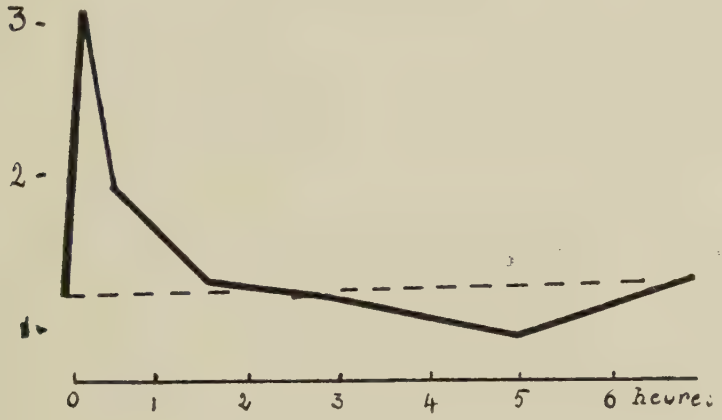


Courbe 24. — Courbes de tolérance au glucose (Ingestion de 1 g. 50 par kilo) obtenues avant (courbe 23) et après (courbe 24) hypophysectomie.

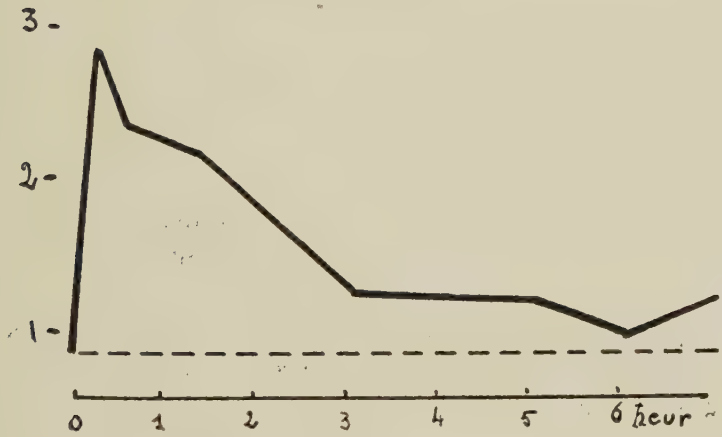
(D'après Képinov.)

III. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN SANS HYPOPHYSE ET SANS PANCREAS

Dans une note où il étudie, d'autre part, le comportement de la glycémie et du quotient respiratoire, Biasotti [141]



Courbe 25.



Courbe 26. — Courbes de tolérance au glucose (injection veineuse de 1 g. par kilo), obtenues chez le chien sans hypophyse, avant (courbe 25) et après (courbe 26) pancréatectomie.

(D'après Biasotti.)

rapporte les courbes d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse (1 g. de glucose par kilo) obtenues chez un chien

sans hypophyse avant et après ablation du pancréas. Avant pancréatectomie, il obtient une courbe dont la phase hyperglycémique est rapidement réduite, avec production ultérieure d'une hyperglycémie plus précoce, plus intense et plus longue que normalement; ces résultats sont superposables à ceux rapportés par Képinov.

Après pancréatectomie, il se produit une hyperglycémie dont la phase descendante est traînante, ne rejoignant que progressivement le taux initial sans production d'hypoglycémie.

IV. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE LAPIN RECEVANT DES INJECTIONS DE THYROXINE

Althausen et Thoenes [142] injectent à 3 lapins de la thyroxine (5,5 mmg.; 6,6 et 7,7 respectivement, en 5 jours, par doses égales). Chez ces animaux, ils pratiquent des épreuves de tolérance au glucose modifiées, qui correspondent à l'épreuve que nous avons décrite sous le nom d'épreuve de Koref et Rigler, page 26 (ingestion par sonde gastrique de 5 g. de glucose dans 100 cm^3 d'eau, et injection simultanée sous la peau de 1 unité d'insuline).

Par comparaison avec les courbes obtenues chez 37 animaux normaux, on trouve que ces 3 lapins donnent les résultats suivants : hyperglycémie maxima de valeur et d'horaire normaux; retour au taux initial plus rapide; hypoglycémie post-hyperglycémique plus forte. Les réserves glycogéniques étaient contrôlées par l'injection d'adrénaline (0,1 mmg.) faite aussitôt après l'épreuve; elles se montrèrent normales chez ces animaux.

Conclusions.

Ce chapitre illustre cette notion que nous avons exposée depuis longtemps, à savoir que la courbe de tolérance au glucose est une courbe d'équilibre : c'est une résultante, et c'est comme telle qu'elle doit être interprétée.

SIXIEME PARTIE

EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE CHEZ LE CHIEN A FOIE DEFICIENT OU A FOIE ENLEVE

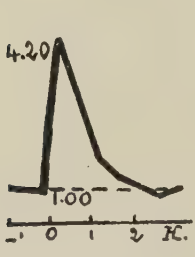
Althausen et Thoenes [143] ont étudié la tolérance au glucose chez des lapins soumis à une intoxication phosphorée chronique ou aiguë. Le test employé est une épreuve de tolérance modifiée : absorption de 5 grammes de glucose dans 100 cm^3 d'eau et injection simultanée de 1 unité d'insuline sous la peau. Ils observent que les résultats sont les mêmes que l'intoxication soit aiguë ou chronique. Ces modifications sont les suivantes :

Tout d'abord une baisse de la glycémie à jeun; puis il se produit une diminution progressive de la tolérance au glucose; la courbe augmente dans sa phase hyperglycémique; mais il est à remarquer que la phase descendante est assez rapide, et il se produit finalement une phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique très importante, parfois même intense, et d'autant plus forte que l'intoxication est plus profonde. Des épreuves à l'adrénaline montraient la baisse corrélative des réserves glycogéniques; c'est à cet appauvrissement qu'était due l'impossibilité de rétablir le taux glycémique de départ. Mais faisons remarquer que la chute rapide de l'hyperglycémie, qui est un phénomène actif, ne peut lui être rapportée.

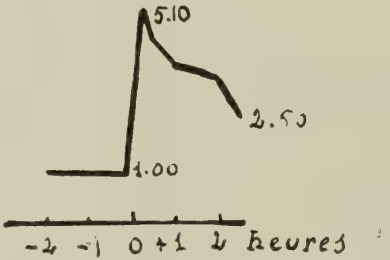
Mann et Magath [125] ont constaté qu'après hépatectomie l'injection d'insuline gardait le même pouvoir hypoglycémiant; ce qui semble prouver que le foie n'interviendrait pas dans le déterminisme de la partie descendante de la

phase d'hyperglycémie. Il nous paraît cependant que cette expérience est incomplète; il faudrait injecter à la fois sucre et insuline et voir l'évolution de la courbe glycémique. Cette expérience n'a pas été faite par ces auteurs, ni à notre connaissance par aucun autre chercheur depuis lors.

Soskin et Allweiss [134], après avoir enlevé le foie à un chien, maintiennent la glycémie constante par injection continue de glucose; dans ces conditions, ils possèdent un



Courbe 27.



Courbe 28.

Courbes de tolérance au glucose (injection veineuse de 1 g. 75 par kilo) obtenues chez le chien normal, avant (courbe 27) et après (courbe 28) hépatectomie.

(D'après Soskin et Allweiss.)

chien à glycémie équilibrée, à pancréas intact, mais privé de son foie. Chez un tel chien, ils effectuent une épreuve de tolérance au glucose, par injection intraveineuse de 1 g. 75 de dextrose par kilo. La courbe obtenue est reproduite ci-contre; on y voit une phase d'hyperglycémie beaucoup plus ample, mais dont le retour au taux d'équilibre se fait assez rapidement; cependant, il faut remarquer que la courbe a été arrêtée au bout de 3 heures à un taux de 2 g. 50 environ; c'est dire que toute la glyco-régulation s'était faite au-dessus de la valeur du seuil rénal; les conditions étaient donc faussées, et malheureusement l'observation n'a pas été prolongée.

De cette expérience, comparée avec celles rapportées au paragraphe des chiens dépancréatés, les auteurs concluent que l'organe indispensable dans la production d'une courbe

de tolérance au glucose normale n'est pas le pancréas, mais le foie. Tel n'est pas notre avis, et il nous semble que les auteurs ont interprété rapidement une expérience particulièrement compliquée. Tout d'abord, rappelons que les courbes sont incomplètes, et, dès lors, la discussion ne peut porter sur l'existence ou la non-existence de la phase d'hypoglycémie. Force est de se cantonner à la phase hyperglycémique seule. Certes le foie n'est pas le seul organe où puisse se faire le dépôt glycogénique sous l'action de la décharge d'insuline; les muscles interviennent aussi pour une bonne part; mais il n'en reste pas moins que le foie joue un rôle très important, peut-être même primordial. Dans ces conditions, il ne paraît pas étonnant que la surcharge glycémique ne soit réduite que plus lentement. Mais il est à remarquer que l'acmé de la courbe, une fois atteint, le retour au taux initial s'amorce d'une façon assez brusque, et non traînante comme cela se produit chez le chien diabétique. Enfin la courbe est incomplète et s'arrête en pleine phase descendante. On ne peut donc savoir ce que serait devenue la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique.

Les expériences rapportées par Bastien [123] démontrent la justesse de ces réflexions. Chez le chien à foie exclu par anastomose porto-jugulaire, on injecte une solution glucosée par voie veineuse. L'observation montre alors, qu'après une ascension brusque de la glycémie, le taux du sucre sanguin s'abaisse pour revenir lentement à la normale et décliner ensuite jusqu'à l'hypoglycémie terminale. Mais tandis que chez l'animal à foie normal, et à qui l'on fait une inondation glucosée, le glucose en excès disparaît dans le temps moyen de 1 h. 30, chez le chien à foie circulatoirement exclu, la disparition du glucose ne se produit qu'en 2 ou même 3 heures.

Les résultats précédents ont trait à des expériences d'exclusion du foie ou de dégénérescence graisseuse du foie. Nous n'avons pu malheureusement trouver des expériences portant sur des foies cirrhotiques.

Conclusions.

Le foie intervient dans le déterminisme de la courbe de tolérance au glucose en permettant une glycogénopexie plus importante et plus rapide et en fournissant secondairement les matériaux glucosés nécessaires au rétablissement de la glycémie. La déficience du foie se traduit sur la courbe par les caractéristiques suivantes : une aire d'hyperglycémie plus forte et plus durable, une phase d'hypoglycémie plus importante et plus traînante qu'à l'état normal.

SEPTIEME PARTIE

CONCLUSIONS GENERALES

I. — La courbe de tolérance au glucose fournit, au cours de tout son tracé, des indications sur le fonctionnement du pancréas interne, car c'est depuis le début de la courbe que s'inscrit l'action de l'insuline déversée par le pancréas sous l'effet de l'ingestion du glucose.

Dans la fonction insulinienne, on doit distinguer une phase d'élaboration et une phase d'exportation de l'hormone, celle-ci comportant le déversement des réserves insuliniennes, puis celui de l'insuline élaborée au fur et à mesure. Cette fonction doit être appréciée dans son intensité, sa durée, la précocité de son déclenchement, le caractère soutenu de sa réponse.

Toutes choses étant égales par ailleurs, voici comment les résultats fournis par l'expérimentation permettent d'interpréter l'intervention de la réponse insulinienne dans le déterminisme de la courbe de tolérance au glucose.

— L'hyperglycémie maxima est d'autant plus forte et retardée que la réponse insulinienne a été faible et tardive.

— La pente de la phase descendante de l'hyperglycémie mesure la qualité de la réponse, le retour à la glycémie normale se faisant d'autant plus vite que la décharge est elle-même plus intense en fonction du temps.

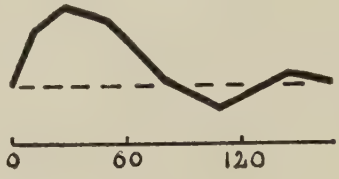
— L'hypoglycémie post-hyperglycémique mesure : par sa durée, le caractère soutenu de la réponse insulinienne; par la valeur et la précocité de l'hypoglycémie maxima, l'intensité de cette réponse.

L'aire d'hypoglycémie post-hyperglycémique donne une idée d'ensemble de l'importance de la réaction.

— Quant à l'hypoglycémie pré-hyperglycémique, nos expériences ne sont pas suffisantes pour nous permettre de tirer de conclusion certaine à son sujet.

Ces considérations analytiques permettent de dresser des schémas de fonctionnement (dans les conditions expérimentales qui ont été précisées) :

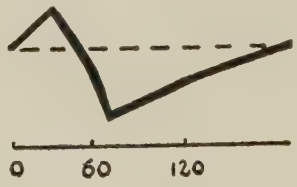
a) *Courbe normale* (courbe 29) : caractérisée par les constantes suivantes : taux glycémique d'équilibre : 0 g. 85 à 1 gramme p. 1.000; hyperglycémie maxima : de + 0 g. 30



Courbe 29.

à + 0 g. 60; horaire de l'hyperglycémie maxima : 30e à 50e minute; durée de l'hyperglycémie : 80 à 100 minutes; aire de l'hyperglycémie : 1.500 à 2.500 millimètres carrés; angle de chute : 30 à 50 degrés; hypoglycémie maxima : — 0 g. 06 à — 0 g. 15; aire d'hypoglycémie : 200 à 800 millimètres carrés.

b) *Courbe d'hyperactivité fonctionnelle* (courbe 30) : caractérisée par une phase d'hyperglycémie minime dans toutes

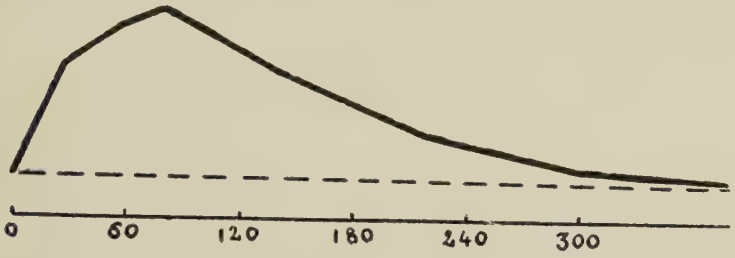


Courbe 30.

ses constantes et une phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique augmentée dans toutes ses dimensions.

L'hyperactivité est totale, portant sur l'élaboration et sur l'exportation.

c) *Courbe d'hypoactivité fonctionnelle* (courbe 31) : caractérisée par une hyperglycémie maxima plus forte et plus tar-



Courbe 31.

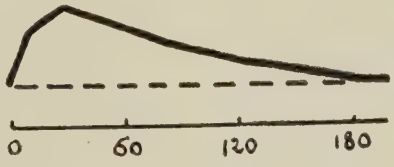
dive, une phase decsendante très lente, et l'absence d'hypoglycémie post-hyperglycémique.

L'hypoactivité est totale, portant sur l'élaboration et sur l'exportation de l'hormone.

d) *Courbes de dysactivité fonctionnelle*, qui peuvent être diverses, suivant que l'anomalie porte sur l'une ou l'autre des constituantes de la fonction insulinienne.

Deux types principaux :

α. Celui dans lequel l'exportation est normale, mais l'élaboration déficiente : il se traduit par une hyperglycémie

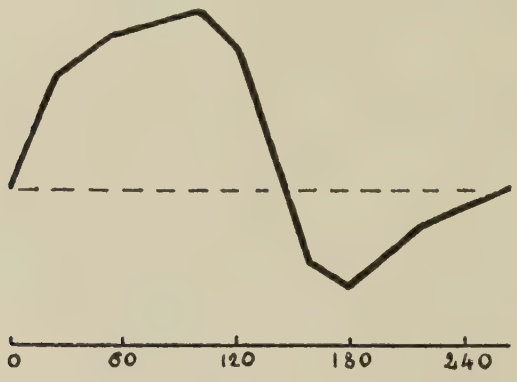


Courbe 32.

maxima de valeur et d'horaire normaux, une phase descendante allongée, l'absence d'hypoglycémie post-hyperglycémique (courbe 32);

β. Celui dans lequel l'exportation est retardée, mais d'intensité accrue; il se traduit par une hyperglycémie maxima

augmentée et retardée, une phase descendante normale et une phase hypoglycémique augmentée (courbe 33).



Courbe 33.

2° *Mais il ne faut pas oublier que la courbe de tolérance au glucose est une courbe « d'équilibre » glycémique, et qu'elle ne représente qu'une résultante d'actions diverses.*

De toutes les fonctions qui y contribuent, en dehors de la fonction insulinienne, trois jouent ou peuvent jouer un rôle important :

a) *L'élimination rénale*, qui interviendra pendant tout le temps que le taux glycémique sera au-dessus du seuil rénal. Elle a pour effet de produire une chute rapide de la glycémie, qui se traduira par une ligne d'hyperglycémie descendante de grande pente.

b) *Le foie*, qui paraît intervenir en tant que réservoir tampon, permettant une glycogénopexie plus importante, puis fournissant le glucose nécessaire au rétablissement du taux glycémique. Par sa déficience, il entraînera donc, d'une part, une amplification de la phase hyperglycémique avec hyperglycémie maxima plus forte et retardée, et, d'autre part, une augmentation de la phase hypoglycémique avec hypoglycémie plus importante et d'allure traînante, le taux glycémique ne remontant que très lentement à sa valeur d'équilibre.

c) *Les facteurs hormonaux hyperglycémiants* semblent pouvoir modifier la courbe dans toutes ses parties, en s'opposant à l'action hypoglycémiante de l'insuline. Cependant, il faut remarquer que la production de l'hyperglycémie amène une freination fonctionnelle de ce système et, au contraire, une excitation simultanée de la fonction insulinienne, qui se trouve ainsi, pour un temps, libérée de ses antagonistes, jusqu'à ce que l'hypoglycémie ultérieure excite à son tour leur fonctionnement.

III. — Ceci montre qu'aucune des trois phases de la courbe n'est sous la dépendance unique de la fonction insulinienne. Dans la première partie de la phase hyperglycémique, les divers facteurs sont confusément associés. Par la suite, chacun d'eux paraît dominer la glyco-régulation successivement : la fonction insulinienne prédomine durant la phase descendante de l'hyperglycémie, depuis l'hyperglycémie maxima jusqu'à l'hypoglycémie maxima; les hormones hyperglycémiantes intervenant alors pour rétablir le taux glycémique, grâce aux réserves glycogéniques du foie.

Un segment de la courbe, cependant, est de nature spécifiquement insulinienne : c'est la production de l'hypoglycémie post-hyperglycémique; seule une décharge d'insuline apparaît capable de faire baisser la glycémie au-dessous de sa valeur d'équilibre; la production d'une hypoglycémie post-hyperglycémique semble impliquer l'existence d'une fonction insulinienne; mais la durée et l'intensité de cette hyperglycémie ne dépendent pas uniquement, comme les remarques précédentes le prouvent, des qualités de la réponse pancréatique.

IV. — Ces réserves faites, les schémas de fonctionnement indiqués au premier paragraphe restent applicables. Mais ils devront être interprétés en tenant compte des facteurs associés étudiés dans le paragraphe 2; la courbe demande à être interprétée dans son ensemble, et non point dans une de ses parties isolément.

Enfin, il nous paraît indiqué d'associer à cette épreuve deux autres tests fonctionnels : l'hypoglycémie insulinique et l'hyperglycémie adrénalinique, qui permettent d'étudier plus spécialement le comportement des facteurs hyperglycémiants, d'une part, et l'état des réserves glycogéniques du foie, d'autre part.

CHAPITRE IV

L'ÉPREUVE DE LA TOLÉRANCE AU GLUCOSE CHEZ L'HOMME

PREMIERE PARTIE

I. — A L'ETAT NORMAL

A. — *Recherches antérieures.*

Nous avons déjà exposé les résultats obtenus, dans le chapitre général de l'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine. Nous prions le lecteur de bien vouloir s'y reporter.

Il est inutile de revenir sur les caractères généraux de la phase hyperglycémique, qui, d'ailleurs, a donné lieu à de très nombreuses recherches et qui est bien connue. La phase occasionnelle d'hypoglycémie pré-hyperglycémique a été également exposée, étudiée et discutée. Nous n'en reparlerons pas ici.

Nous rappellerons au contraire les caractères fondamentaux de la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique, qui nous paraît être la partie de la courbe la plus riche en enseignements.

Rappelons tout d'abord les principaux travaux faits à ce sujet, qui constituent les bases fondamentales.

Ceux de Depisch et Hasenohrl [69-70], qui l'ont fait connaître, et qui l'ont proposée comme épreuve d'étude du pancréas endocrine; ceux de P. Soisalo [144], de Lennox et Bellinger [145], à l'étranger, de M. Labbé, Boulin et Petresco [75] en France.

Après ingestion de 75 grammes de glucose dans 750 cm^3 d'eau, Depisch et Hasenohrl [69-70] ont toujours observé une phase d'hypoglycémie suivant la phase hyperglycémique. Cette hypoglycémie débutait 3 heures environ après l'ingestion, atteignait une valeur de 8 à 21 milligrammes (taux d'infériroité), puis le taux glycémique remontait à sa valeur d'équilibre.

P. Soisalo [144] donnait 1 gramme de glucose par kilo de poids, la solution donnée étant à 10 p. 100. Sur 100 cas, il observa 84 fois une phase d'hypoglycémie, débutant de 2 heures à 2 h. 30 après l'ingestion, parfois même plus tôt; souvent, au bout de 2 h. 30, on observait déjà un relèvement; et l'auteur ajoute : « dans les 16 autres cas, si on avait prolongé les courbes, on aurait vraisemblablement trouvé la phase d'hypoglycémie ». Deux remarques sont, en effet, à faire sur ce travail. Tout d'abord, c'est que les observations n'ont été prolongées que pendant 120 à 150 minutes, ce qui est nettement insuffisant : les courbes obtenues sont donc incomplètes, et si, le plus souvent, on observe le début de l'hypoglycémie, il est exceptionnel que l'on observe le retour à la normale. En second lieu, c'est que le régime suivi par ces sujets dans les jours précédant l'épreuve était un régime riche en glucides (35 calories par kilo, avec 60 p. 100 de glucides) : ceci explique sans doute la précocité de la réaction hypoglycémique, en comparaison avec les résultats donnés par Depisch et Hasenohrl. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement. Enfin, P. Soisalo signale les variations importantes observées chez la même personne; ce qui le porte à dénier toute valeur à la « courbe dite normale » obtenue par la moyenne des valeurs.

Lennox et Bellinger [145] ont étudié 100 sujets non diabé-

tiques chez lesquels ils ont effectué 325 courbes, 175 par ingestion et 150 par injection. D'une manière générale, encore, les courbes sont incomplètes, car l'observation n'a pas été suffisamment prolongée (au plus 120 minutes), de sorte que si, le plus souvent, ils ont pu percevoir le début de l'hypoglycémie, il est exceptionnel qu'ils aient pu avoir le retour à la normale.

Voici un exemple des résultats obtenus :

a) Par injection veineuse de 0 g. 30 par kilo, chez 10 sujets : il y a toujours eu une hypoglycémie post-hyperglycémique débutant 1 fois à la 15e minute, 1 fois à la 30e, 6 fois à la 60e, 1 fois à la 90e et 1 fois à la 120e. Une seule fois, ils ont pu observer le retour à la normale, dans le premier cas, au bout de 90 minutes;

b) Par ingestion de 1 g. 50 par kilo, chez 9 sujets : l'hypoglycémie s'est produite 4 fois à la 120e minute, 2 fois à la 90e, 2 fois à la 60e; dans aucun des cas, ils ne purent observer le retour à la normale. Enfin, 2 courbes ont été insuffisamment prolongées pour que l'on ait pu voir se produire l'hypoglycémie.

Enfin, M. Labbé, R. Boulin et Petresco [75] ont étudié 14 sujets normaux, qui absorbaient 50 grammes de glucose dans 150 grammes d'eau. Leurs conclusions sont les suivantes : constance à peu près absolue du phénomène, à condition que les courbes soient suffisamment prolongées; début au bout de 2 heures environ. Mais ici encore, le retour à la normale n'a presque jamais été observé, toujours pour la même raison, de sorte qu'il est impossible de donner les valeurs complètes du phénomène.

Quant aux diverses références qui ont été rapportées d'autre part, il s'agit de travaux de moindre importance et auxquels, en général, on peut faire la même critique que celle que nous venons de formuler.

De sorte que, en définitive, c'est le travail princeps de Depisch et Hasenohrl qui constitue le critérium de base.

B. — *Recherches personnelles.*

Les faits paraissant bien établis dans cette catégorie, nous ne nous sommes guère attardé à les contrôler.

Observation I.

F... (Edouard), 44 ans (salle 15, lit 1).
Malade présentant un syndrome discret de pré-cirrhose éthylique. L'épreuve a été pratiquée le 9 mars 1935, de 6 h. 30 à 11 h. 55, après 13 heures de jeûne.

Observation II.

C... (Rose), 70 ans (salle 1 *bis*, lit 24).
Relevant d'une gastrectomie pour ulcus gastrique (Dr Lefèvre). L'épreuve fut effectuée 10 jours après son opération de 8 h. 30 à 13 h. 30, après 15 heures de jeûne. L'état d'hypo-alimentation relative dans lequel se trouvait la malade explique sans doute l'hyperglycémie particulièrement importante qu'elle présenta.

Observation III.

B... (François), 21 ans (salle 15, lit 29).
Maladie de Bouillaud, avec manifestations cardiaques et pulmonaires. L'épreuve fut faite, au cours du traitement, de 6 h. 40 à 12 h. 10, après 13 heures de jeûne.

Faisons remarquer que les épreuves que nous avons effectuées ont été suffisamment prolongées, et les prises de sang suffisamment rapprochées, pour que nous puissions certifier l'allure des courbes; ce qui nous permet de dresser le tableau ci-joint où sont consignées les diverses valeurs caractéristiques, particulièrement en ce qui concerne les phases d'hypoglycémie.

Tableau IV.

Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues chez des sujets normaux (observations I, II, III)

Observations	Glycémie initiale (g. °/₀₀)	Glucose absorbé (g.)	PHASE D'HYPERGLYCÉMIE				PHASE D'HYPOGLYCÉMIE			
			Durée (minutes)	Aire totale (mm2)	Hyper. Mx. (g.)	Horaire Hyp. Mx.	Durée (minutes)	Aire totale (mm2)	Hypo Mx.	Horaire Hypo. Mx.
I..	0,68	50	110	2.100	+ 0,32	60	50	500	— 0,16	120
II..	1,13	50	200	8 640	+ 0,73	105	90	640	— 0,12	255
III..	1,10	50	150	4 530	+ 0,66	40	170	1.315	— 0,14	200

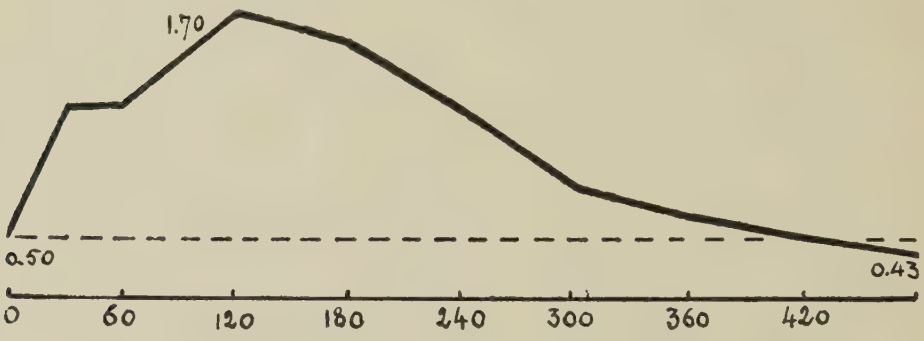
Notons l'absence d'hypoglycémie pré-hyperglycémique, la constance de l'hypoglycémie post-hyperglycémique, ce qui est en accord pour les résultats de Depisch et Hasenohrl. Comme caractéristique de cette phase, nous donnons la durée, l'aire totale, la valeur relative de l'hypoglycémie maxima et son horaire de production.

Résumé. — Ces recherches, effectuées chez l'homme normal, donnent des résultats conformes aux conclusions tirées des divers chapitres d'expérimentation.

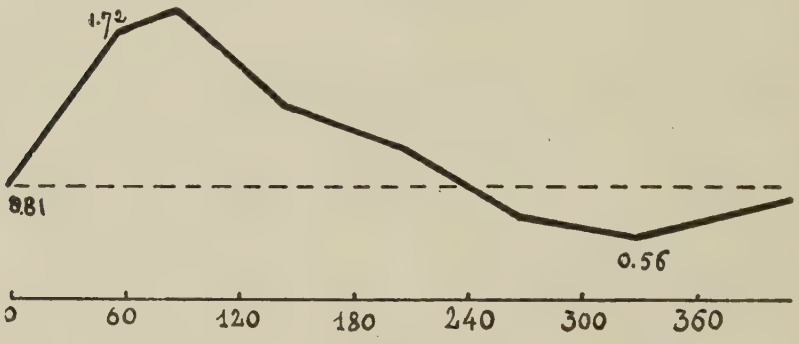
II. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE DANS LES CAS D'HYPOGLYCEMIE PAROXYSTIQUE D'ORIGINE LANGHERANSIENNE.

Nous avons relevé dans la littérature les cas d'hypoglycémie paroxystique par adénomes ou carcinomes langheransiens, anatomiquement contrôlés, chez lesquels avaient été pratiquées des épreuves d'exploration fonctionnelle. Tels sont les cas de Wilder [146], Howland [147], Ziskind [148], Bérardinelli [149], Harris [150-151], Bast [152], Krause [153], Cairns [154], Womack [155], Carr [156]. Le plus souvent, les courbes sont incomplètes et les prises de sang trop

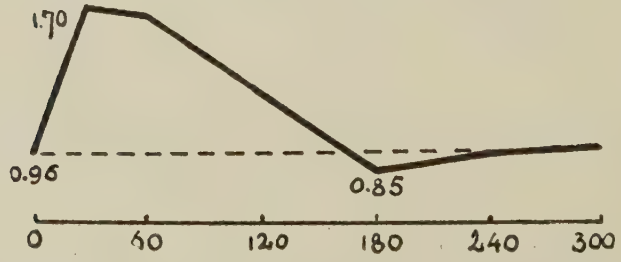
éloignées. Nous rapportons ci-contre quelques courbes qui sont les plus complètes de celles que nous avons relevées.



Courbe 34. — Courbe de tolérance au glucose (120 grammes en ingestion) obtenue dans un cas d'hypoglycémie paroxystique (obs. Womack).



Courbe 35.



Courbe 36. — Courbes de tolérance au glucose (ingestion de 150 grammes) obtenues dans un cas d'hypoglycémie paroxystique, avant (courbe 35) et après (courbe 36) énucléation d'un adénome langheransien (obs. Carr).

Il est remarquable que ces courbes ne sont qu'exceptionnellement du type « hyperactivité ». Le plus souvent, au contraire, les courbes montrent une diminution de la tolérance au glucose avec une phase d'hyperglycémie beaucoup plus longue que normalement : il est vrai que, dans ces cas, l'hypoglycémie post-hyperglycémique apparaît plus forte qu'il n'est habituel. Enfin, il est curieux, à propos des courbes 35 et 36, que l'intervention chirurgicale (énucléation d'un adénome) ait amené la production d'une courbe avec hypoglycémie plus réduite il est vrai, mais avec hyperglycémie diminuée et redevenue normale. Ceci montre bien que, dans tous ces cas, ou presque tous, on a affaire, non pas à un « hyperinsulinisme », mais à un « dysinsulinisme », comme S. Harris l'avait d'ailleurs signalé dès le début : la décharge insulinienne, plus riche qu'il n'est habituel, ne se produisant que plus tardivement.

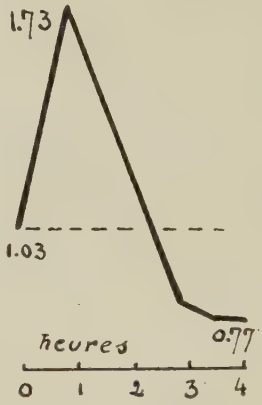
III. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE DANS LES ETATS D'EXCITATION FONCTIONNELLE REPETEE DU PANCREAS INTERNE.

Falta [157] avait remarqué l'augmentation de la phase hypoglycémique au cours des cures d'engraissement par les déjeuners sucrés qu'il préconisait. Depisch et Hasenohrl [69-70] reprirent cette étude et trouvèrent en effet une transformation progressive de la courbe, avec diminution de la phase hyperglycémique et augmentation corrélative de la phase hypoglycémique. Ils attribuent ce fait à « l'entraînement de la fonction insulinique sous l'effet de l'administration régulière du déjeuner sucré ». On sait en effet que l'administration de glucose entraîne une hyperplasie du tissu insulaire : ces faits sont signalés dans la partie histologique de ce travail.

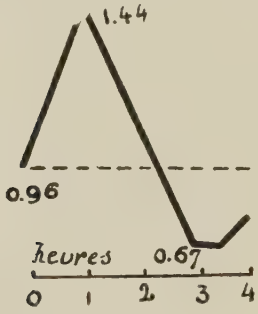
On doit rappeler ici les résultats observés par Soisalo et rapportés plus haut : production d'une hypoglycémie post-hyperglycémique plus précoce et plus forte chez des sujets

soumis depuis quelques jours à un régime riche en glucides. Ces mêmes observations ont été faites par de très nombreux

Courbe 37.



Courbe 38.



Courbe 39.

Courbes de tolérance au glucose (ingestion de 150 grammes) obtenues chez le même sujet, avant (courbe 37) et au cours d'une cure d'engraissement par les déjeuners sucrés, après 3 jours (courbe 38) et 8 jours (courbe 39).

(D'après Depisch et Hasenohrl).

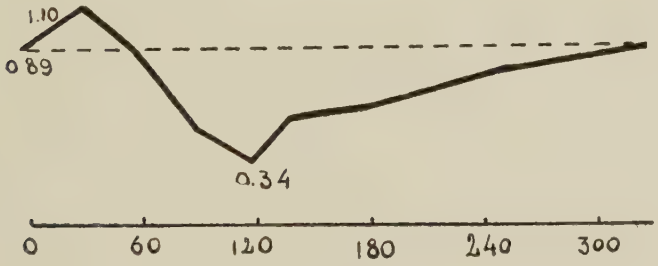
auteurs; signalons simplement le fait, sans nous laisser entraîner dans la question, bien à l'ordre du jour, de l'action des régimes sur le fonctionnement pancréatique. D'une façon

générale, un régime riche en glucides modifie la courbe dans le sens d'une augmentation de la tolérance (diminution de l'hyperglycémie avec augmentation de l'hyperglycémie post-hyperglycémique). En opposition avec les cas de dysactivité fonctionnelle rapportés dans le paragraphe précédent, on est ici en présence de courbes traduisant un état d'hyperactivité.

Au cours de nos recherches, nous avons trouvé, chez un sujet en apparence normal, une courbe de ce type, qui nous permit de faire, rétrospectivement, le diagnostic étiologique d'une lipothymie qu'il avait présentée quelques jours auparavant et à laquelle on n'avait pas prêté attention.

Observation IV.

D... (Edmond), 37 ans (salle 15, lit 18), est entré le 25 février 1935 parce que, le matin de ce jour, à 11 heures, en attendant son tour à une distribution de soupe populaire, il a ressenti un étourdissement passager, avec brouillard devant les yeux. C'était la première fois qu'il éprouvait pareille sensation. Notre première impres-



Courbe 40.

sion, devant cet homme en chômage depuis plusieurs semaines, fut qu'il s'agissait vraisemblablement d'une lipothymie par privation, et, sans faire plus de cas de cet épisode, nous décidions de pratiquer chez cet homme une épreuve de tolérance au glucose dans le but d'obtenir une courbe chez un sujet normal. Cette épreuve fut faite le 2 mars 1935, après cinq jours d'hospitalisation au régime normal; le sujet était à jeun depuis la veille au soir 5 heures;

l'épreuve fut faite de 6 h. 25 à 12 heures avec 50 grammes de glucose dans 100 cm³ d'eau. Rien de notable ne se produisit durant l'épreuve. Le sujet quittait l'hôpital le soir même.

La courbe obtenue, reproduite ci-contre (courbe 40), est remarquable, et correspond, en tous points, à la courbe « type d'hyperactivité fonctionnelle ». Devant ces résultats, nous pensons être en droit de diagnostiquer l'origine hypoglycémique du trouble lipothymique présenté par ce sujet. Il est curieux d'autre part qu'aucune manifestation clinique ne se soit produite au moment de l'hypoglycémie maxima présentée par la courbe; mais on sait combien chaque malade réagit personnellement à ces désordres humoraux.

IV. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE DANS LES CAS DE MALADIE DE BASEDOW ET DE MALADIE HYPERTENSIVE.

A. — *Dans la « maladie hypertensive ».*

Dans leur premier mémoire, paru en 1926, Depisch et Hasenohrl [69-70] notaient que « l'hypoglycémie alimentaire semble être très forte dans les cas d'hypertension artérielle essentielle ». Les quatre courbes données montrent effectivement une hypoglycémie accrue. Trois sont complètes avec retour à la valeur initiale : hyperglycémie normale rejoignant le taux de départ entre 2 à 3 heures, chute glycémique atteignant des valeurs élevées (0,23; 0,47; 0,35) et retour au taux initial entre 4 et 5 heures.

Dans un second mémoire, Depisch et Hasenohrl [69-70] apportent 10 nouveaux cas, avec 12 courbes. 7 courbes sont complètes ou à peu près complètes, 5 autres sont interrompues en pleine phase descendante. Dans tous les cas, il a été observé une hypoglycémie post-hyperglycémique. « Le tableau montre, disent-ils, que le taux de la glycémie était, sauf une exception (1 g. 37), normal chez ces sujets quand ils étaient

à l'état de jeûne... On doit noter en particulier qu'il n'existe pas de différence sensible entre la partie hyperglycémique de la courbe et celle correspondante des sujets normaux, et que la différence n'apparaît que pour la partie hypoglycémique. Les taux d'hypoglycémie maxima sont plus élevés que chez les sujets normaux : 20 à 37 milligrammes. » Dans le seul cas où ce taux n'atteint que 4 milligrammes, la courbe est incomplète et on peut supposer qu'elle serait descendue plus bas.

« Nous concluons, de cette augmentation de l'hypoglycémie, à une grande excitabilité et à un accroissement de la valeur fonctionnelle de l'organe insulaire... Nous ne savons rien de certain sur la cause de cette excitabilité particulière de l'organe insulaire. Elle est peut-être l'expression de la contre-régulation vis-à-vis de facteurs qui agissent d'une manière antagoniste dans le métabolisme des glucides; parmi ceux-ci, on devrait comprendre l'adrénaline et la pituitrine. »

Enfin, les auteurs rapportent des cas d'hypertension avec diabète *incipiens* qui représenteraient des cas intermédiaires et où, justement, l'hypoglycémie post-hyperglycémique se trouve diminuée, avec allongement de la phase hyperglycémique.

A ce propos, nous rappellerons les travaux de Kylin [158]; cet auteur, divisant les diabètes en diabètes avec et sans hypertension, trouve que l'hypoglycémie se produit toujours, et plus précocement, dans les formes avec hypertension. Il en tire un argument pour appuyer sa théorie de l'origine surrénale d'un tel diabète.

Notons que jamais il n'a été observé d'hypoglycémie pré-hyperglycémique; mais, même se serait-elle produite, qu'elle n'aurait pas été mise en évidence, le premier dosage ne se faisant en général qu'au bout d'une demi-heure.

D'autres travaux ont étudié la glyco-régulation dans les états d'hypertension, soit par l'hyperglycémie alimentaire, soit par l'hyperglycémie adrénalinique. Nous ne les rapportons pas ici, parce qu'ils n'ont trait qu'à la phase hyperglycémique du phénomène.

Dans les hypertensions paroxystiques par tumeur de la médullaire surrénale. — Nous n'avons pas trouvé de courbes de tolérance au glucose dans de tels cas. Dans une observation de M. Labbé et Fl. Nepveux [159], il est rapporté la courbe évolutive de la glycémie pendant la crise d'hypertension; cette courbe peut être considérée comme une épreuve d'hyperglycémie adrénalinique, en partie du moins, car on ne sait la durée de la décharge adrénalinique : glycémie initiale : 1,24; puis 2,25, 1 heure après le début; 2,18, 105 minutes après le début; 1,02, 210 minutes après le début. L'ignorance de la durée de la décharge adrénalinique ne permet pas d'interpréter la phase d'hyperglycémie; mais la phase descendante a une pente assez forte, et enfin il se produit une hypoglycémie post-hyperglycémique; malheureusement, la courbe est incomplète, et, de ce fait, aucune interprétation sérieuse ne peut être donnée.

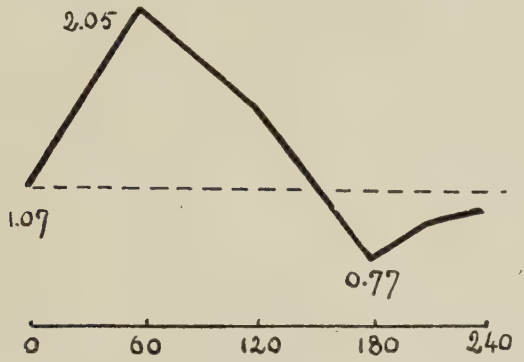
B. — *Dans la maladie de Basedow.*

Dans un article paru en 1925, M. Labbé [52] donne une courbe d'hyperglycémie alimentaire type de la maladie de Basedow : aire d'hyperglycémie beaucoup plus grande que normalement avec hyperglycémie maxima plus forte; mais l'horaire de l'hyperglycémie maxima est plus précoce (45e minute au lieu de 60e), la durée de l'hyperglycémie est moindre (100 minutes environ au lieu de 150), angle de chute plus grand, et enfin production d'une hypoglycémie post-hyperglycémique (0 g. 89 pour 0 g. 95 au départ); malheureusement, la courbe est interrompue là.

Dans leur travail de 1932, M. Labbé, Boulin et Petresco [69] étudient 9 cas de Basedow : dans les 9 cas, ils observèrent une hypoglycémie dont la valeur moyenne fut de 0,12 (0,16 à l'état normal pour ces auteurs). Mais ici encore les courbes, semble-t-il, ne sont pas complètes et ne permettent donc pas de conclusion ferme.

Depisch et Hasenohrl [69-70] rapportent 9 cas qui ont été

étudiés par ingestion de 100 grammes de glucose dans 1.000 cm³ d'eau; les courbes y sont souvent complètes; on y trouve des cas de caractères normaux; d'autres donnent des hypoglycémies post-hyperglycémiques très fortes (de 14 à 40 mmg.); les cas où les hypoglycémies sont faibles ou normales sont justement des cas où la courbe a été interrompue alors qu'elle était encore descendante. Enfin, dans un seul cas, les auteurs n'ont pas trouvé d'hypoglycémie, mais, dans d'autres épreuves effectuées d'autres jours, ils ont observé cette hypoglycémie qui est allée jusqu'à 40 mmg.



Courbe 41.

Courbe de tolérance au glucose obtenue chez un basedowien.

(D'après Depisch et Hasenohrl).

Enfin, il faut remarquer que la maladie de Basedow n'est pas forcément un état d'hyperthyroïdie; et, sans doute, serait-il d'un grand intérêt, pour ce qui nous intéresse, de distinguer les cas d'hypersympathicotonie simple d'avec les cas d'hyperthyroïdie vraie.

Nous bornons là nos recherches dans ce domaine, car les états endocriniens sont peu nombreux, où l'on peut certifier l'hyperfonctionnement de telle glande. Or, cette condition est indispensable dans notre étude, sinon le problème serait renversé, et l'on ne pourrait plus tabler sur tel état organique précis pour en inférer la valeur indicative de telle modification de la courbe.

Conclusions.

Ces recherches cliniques confirment les déductions tirées de l'expérimentation, à savoir que, même dans les états d'hyperactivité antagoniste, on peut arriver à étudier le fonctionnement langheransien, en produisant une hyperglycémie, qui, pour un moment, isole le pancréas et objective son fonctionnement.

V. — EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE DANS LES MALADIES DU FOIE

Nous ne rapporterons pas les résultats obtenus dans ces cas (exposé qui correspondrait à la VI[e] partie du chapitre précédent), car, en clinique, on ne peut considérer un cirrhotique, par exemple, comme un malade uniquement hépatique. La courbe obtenue n'aurait donc aucune valeur démonstrative.

Signalons cependant que, d'après certains auteurs, MM. Labbé et Boulin [160], Carrière, Gineste et Belbenoit [161], en particulier, il peut se produire dans certaines affections hépatiques une insulino-résistance relative, ou, au contraire, une sensibilité accrue; la première de ces éventualités fait supposer que, par ce mécanisme, le foie pourra jouer un rôle dans le retard au rétablissement glycémique de la courbe de tolérance au glucose. C'est le problème de l'insulino-résistance dans les maladies du foie; la question vient d'être récemment traitée par E. Aubertin [162]. Mais, d'autre part, Althausen et Thoenes [163], effectuant chez des hépatiques divers une épreuve de tolérance au glucose modifiée (50 g. de glucose dans 500 cm^3 d'eau + 20 unités d'insuline sous-cutanées), trouvent que si la phase hyperglycémique est amplifiée, il se produit cependant une hypoglycémie finale plus forte et plus durable.

Ces derniers résultats confirment nos déductions expérimentales.

CONCLUSIONS GENERALES

L'application des notions fournies par l'expérimentation à des cas cliniques types a montré la valeur réelle de ces notions. Nous pouvons maintenant inverser le problème et nous servir de cette épreuve pour étudier l'état fonctionnel du pancréas interne.

DEUXIEME PARTIE

L'EPREUVE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE APPLIQUEE A L'ETUDE DES DIABETES SUCRES CHEZ L'HOMME

A. — *Recherches antérieures.*

a) *Hypoglycémie pré-hyperglycémique.* — Nous n'avons pas connaissance de recherches effectuées dans ce sens.

b) *Phase hyperglycémique.* — C'est la phase classique par excellence, qui a été étudiée dans ses moindres détails. Rappelons simplement que le caractère dominant de la courbe est l'augmentation de l'amplitude et de la durée de cette phase.

c) *Hypoglycémie post-hyperglycémique.* — Seale Harris, Liefman et Stern [164], en 1906, observèrent, au cours de diabètes humains, une chute marquée de la glycémie 1 à 3 heures après ingestion de glucose; Stenstrom, Malmros, Bonninger [64], Frank [65], Jacobsen [165], Polonovsky et Duhot [78] firent la même remarque. Mais ce ne sont là que des observations occasionnelles.

D'une façon générale, l'on a peu étudié l'épreuve de la tolérance aux glucides « dans sa totalité » chez les diabétiques. Depisch et Hasenohrl 69-70 l'ont appliquée chez 8 diabétiques, 5 diabètes rénaux et 3 diabètes vrais.

Dans les 5 cas de diabète rénal (glycosurie sans hyperglycémie), ils ont observé une hypoglycémie atteignant une valeur de 22 à 39 milligrammes, c'est-à-dire une valeur supérieure à la normale, remarque qui avait déjà été faite par

Weil et Laudat [166]. Dans 3 cas, le taux glycémique commençait à remonter au bout de 4 heures, alors qu'il descendait encore dans les deux autres. Dans aucun des cas, la courbe n'a été obtenue complète.

Dans les trois cas de diabète vrai (glycosurie avec hyperglycémie), les auteurs ont également observé une hypoglycémie post-hyperglycémique. Dans un cas seulement, la courbe obtenue est complète : glycémie initiale à 3 g. 14 p. 1.000, hyperglycémie maxima (après ingestion de 100 g. dans 1.000 cm³ d'eau) de 4 g. 96 à la 60e minute, hypoglycémie maxima de 2 g. 98 à la 5e heure, et enfin retour au taux de départ de 3 g. 19 à la 5e heure. Dans les 2 autres cas, les courbes n'ébauchent même pas une réascension.

Kylin [158] a pratiqué cette épreuve de Depisch et Hasenohrl (75 g. à 100 g. de glucose dans 750 à 1.000 cm³ d'eau) chez 12 diabétiques, après 3 jours de régime standard mixte. La glycémie fut suivie tous les 1/4 d'heure pendant 5 heures, puis toutes les 1/2 heures dans la 5e heure.

Dans 7 cas, il trouva une hypoglycémie finale; dans les 5 autres cas, il n'en trouva pas. Mais si l'on regarde de près les chiffres et les courbes donnés par cet auteur, on peut faire la même critique déjà maintes fois formulée; l'observation n'a pas duré assez longtemps : les courbes des 5 derniers cas étaient encore franchement descendantes, et l'on ne peut dire ce qui s'est passé dans la suite; de même que les courbes avec hypoglycémie ne donnent pas de retour à la normale.

M. Labbé, Boulin et Petresco [75] ont étudié 24 diabètes vrais, 9 glycosuries para-diabétiques, 13 diabètes rénaux (50 g. de glucose dans 150 cm³ d'eau). Ils ont toujours observé une hypoglycémie finale, se produisant plus tardivement que chez le sujet normal. Mais, dans aucun cas, ils ne purent avoir un retour au taux glycémique initial.

Rigler et Ulrich [167] ont effectué des injections glucosées (1 g., 0 g. 5 ou 0 g. 30, suivant les séries, par kilo) et ont suivi la glycémie; 1 fois sur 8 cas, ils ont obtenu une

hypoglycémie finale, alors que 16 fois sur 19, ils en avaient obtenu chez le sujet normal. En réalité, on ne peut tirer aucune conclusion de ces recherches, car les sujets n'ont été suivis que pendant 120 minutes, et les courbes étaient encore franchement descendantes quand l'expérience fut arrêtée.

En dehors de ces travaux, on peut rencontrer des courbes de tolérance aux glucides chez des diabétiques dans diverses publications éparses dans la littérature. Le plus souvent, il existe une hypoglycémie succédant à une hyperglycémie plus ou moins longue. Quand elle n'existe pas, l'observation est en général trop écourtée pour que l'on puisse affirmer ou non sa production ultérieure.

Pour terminer, signalons que Postranecky [168] a étudié « les modifications de la glycémie à la suite d'injection d'insuline et d'absorption simultanée de glucose chez des sujets normaux et diabétiques ». Cette recherche, qui n'est autre que l'épreuve d'hypo-hyperglycémie provoquée de Korff et Rigler, sort du cadre de notre étude.

B. — *Recherches personnelles.*

Observation V.

Diabète gras.

L..., (Juliette), 62 ans, entrée le 2 avril 1935 (salle 6, lit 13); diabétique depuis 1929 : diabète léger, à peu près réduit par le régime; glycosurie de 8 à 10 grammes par jour, sans acétone; glycémie à 2 grammes p. 1.000; azotémie à 0,37. Athérome généralisé, avec crises angineuses; tension artérielle : Mx, 19; Mn, 7, à l'appareil de Pachon.

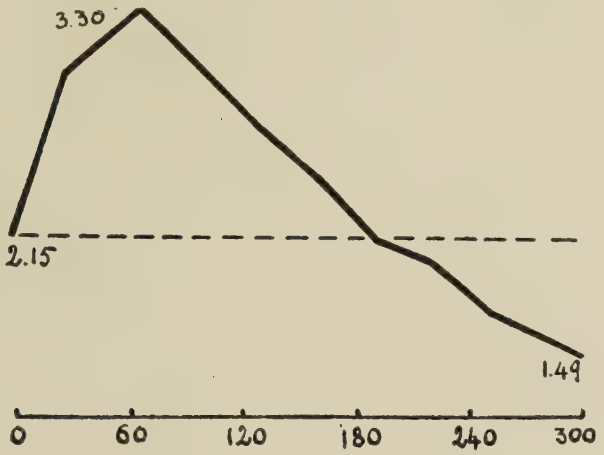
L'épreuve fut faite le 6 avril, de 6 h. 40 à 12 heures, après 13 heures de jeûne, la malade n'ayant encore jamais reçu d'insuline.

Observation VI.

Diabète avec dénutrition.

B..., (Roger), 31 ans, entre le 12 décembre 1934 (salle 15, lit 31). Ce diabète date de 3 mois et s'est constitué rapidement, sans cause

apparente. Depuis lors, apparition des signes cardinaux, avec gros amaigrissement. A son entrée : 8 litres d'urine avec 20 grammes p. 1.000, traces d'acétone; glycémie à 3 g. 85. A l'examen somatique, rien à signaler. Le malade est facilement et rapidement équilibré, avec 60, puis 50 et enfin 30 unités d'insuline. Il sort le 5 janvier 1935, parfaitement équilibré, avec 90 grammes de glucides et



Courbe 42. — Roger B... (obs. VI).

20 + 10 unités d'insuline; engraissement de 2 kilos (glycosurie, 0; cétonurie, 0; glycémie à jeun, 1 g. 58).

L'épreuve fut faite le 5 janvier 1935, de 7 h. 40 à 12 h. 40, après 14 heures de jeûne, la dernière injection d'insuline datant également de 14 heures. A ce moment, Roger B... était équilibré depuis 10 jours (courbe 42).

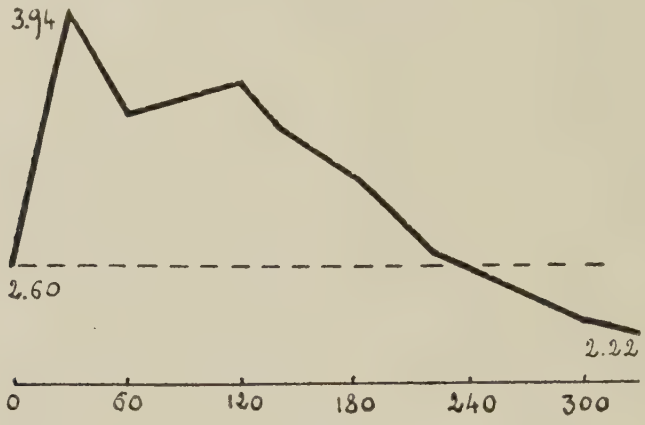
Observation VII.

Diabète gras.

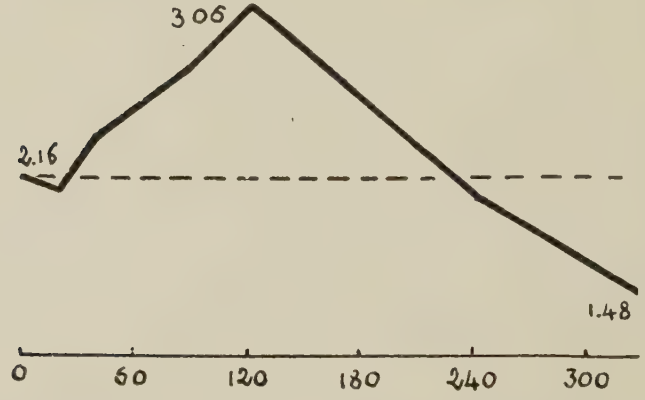
Y... (Pierre), 70 ans, entré le 4 avril 1935 (salle 15, lit 2). Diabète ayant débuté il y a une dizaine d'années. Depuis lors, régime restrictif suivi tant bien que mal. En décembre 1934, apparition d'une plaque de sphacèle au niveau des deux derniers orteils du pied gauche. De tout temps, ce fut un bon vivant, mangeant et buvant bien.

A son entrée : diabète floride. Artérite des deux membres inférieurs (tension artérielle : Mx, 19; Mn, 9; Io, 1/2, au poignet; Mx,

13; Mn, 9; Io, 1/2, à la jambe droite; Mx, 15; Mn, 8; Io, 2, à la jambe gauche). Rien à signaler par ailleurs. Glycosurie à 22 grammes par jour, avec 0 g. 15 de cétonurie, sans albumine, glycémie à 3 g. 67, azotémie à 0 g. 48.



Courbe 43.



Courbe 44. — Courbes de tolérance au glucose, obtenues, chez P. Y... (obs. VIII), avant (courbe 43), et après 1 mois (courbe 44) de traitement insulinique.

Il est mis au régime standard de 100 grammes d'hydrates de carbone avec 30 + 30 unités d'insuline. En quelques jours, le malade est équilibré et on peut progressivement diminuer l'insuline jusqu'à 15 + 15 unités. Le 18 avril, on pratiquait chez lui une section du splanchnique droit, qui améliore le syndrome douloureux

de l'artérite, et semble, pour une part, avoir permis de baisser légèrement les doses d'insuline (Dr G. Dubourg). Fin mai, le malade quittait l'hôpital.

Les courbes de tolérance au glucose ont été faites les 6 avril et 7 mai 1935, dans les conditions expérimentales habituelles (courbes 43 et 44).

Il est revu en juillet 1935 : il a cessé toute insuline, mais suit à peu près le régime; glycosurie, 0; glycémie à 0 g. 80. En décembre 1935, son état n'a pas changé.

Observation VIII.

Diabète gras. — Neuro-myélite optique.

M... (Pierre), 35 ans, entré le 29 octobre 1934 (salle 15, lit 30). Il présente une névrite rétro-bulbaire et une paraplégie spasmodique : on trouvera tous les détails sur la symptomatologie et l'évolution de cette affection neurologique dans la publication qui en a été faite [169].

Mais de plus, ce malade est diabétique, et c'est de cette affection seulement que nous donnerons ici un résumé.

Diabète apparu il y a 4 ans : 58 grammes par litre. Depuis lors, régime très mal suivi.

Dans ses antécédents, signalons un léger éthylisme chez ce malade cafetier, qui fume en outre beaucoup.

A son entrée : glycosurie de 80 grammes dans les 24 heures avec des traces d'acétone; glycémie à 2 g. 22; urée à 0 g. 40; cholestérol à 2 g. 04. Tension artérielle : 13-10-8; indice, 3,5.

Ce diabète fut assez facilement réductible; cependant, il est à noter que, pour une glycosurie de 80 grammes, on a été obligé d'injecter 100 unités d'insuline par jour, avec un régime de 90 grammes de glucides, suivi d'ailleurs consciencieusement. Par la suite, on put redescendre progressivement à 40 unités, avec l'aide d'une cure intercalaire de légumes verts.

M... (Pierre) quittait l'hôpital le 24 janvier 1935, en très bon état général, équilibré avec un régime à 80 grammes de glucides et 20 + 20 unités d'insuline. Il commençait à lire le journal et se dirigeait très bien. La marche restait encore nettement spasmodique, mais pouvait s'effectuer sans aucune aide.

Depuis lors, l'amélioration s'est poursuivie dans tous les domaines. En ce qui concerne le diabète, la tolérance aux hydrates de carbone s'est progressivement augmentée, et, en octobre 1935,

P. M... ne faisait plus que 5 + 5 unités d'insuline, ce qui suffisait à supprimer toute glycosurie.

L'épreuve de tolérance au glucose fut faite le 12 janvier 1935, c'est-à-dire en pleine amélioration de son diabète, de 7 h. 30 à 13 heures, après 14 heures de jeûne, la dernière injection d'insuline datant également de ce moment.

On effectua également une épreuve d'hypoglycémie insulinique (10 unités intraveineuses) le 3 janvier 1935, qui donna un tracé à peu près normal avec, cependant, une phase de restauration un peu paresseuse.

Observation IX.

Diabète au cours d'un cancer de la tête du pancréas.

M... (Ernest), 48 ans, manœuvre, est entré le 21 mars 1935 pour un ictère dans le service de M. le Docteur Denis (salle 13, lit 4). Cet ictère est apparu progressivement et insidieusement, sans douleur, sans fièvre, à partir du 15 avril, précédé cependant d'une période de fléchissement de l'état général, de quelques semaines. Depuis lors, l'ictère s'est progressivement foncé.

Dans ses antécédents, on ne relève rien de notable; M... n'a jamais présenté de crises douloureuses de l'hypocondre droit; il n'a jamais eu aucune maladie infectieuse, en particulier pas de fièvre typhoïde; il n'avoue pas d'éthylisme.

A l'examen, on se trouve en présence d'un ictère complet du type rétentionnel : coloration jaune des téguments et des muqueuses, prurit, bradycardie à 60, selles décolorées, urines très foncées contenant des sels et des pigments biliaires; il n'y a pas de dépôts cutanés de cholestérol. Le foie est gros, débordant de trois travers de doigt, peu dur, un peu sensible; en dessous, on trouve une masse arrondie, lisse, renitente, qui est, très vraisemblablement, la vésicule biliaire. La rate n'est pas décelable. Il n'y a pas d'ascite; on ne palpe aucune masse abdominale. Système ganglionnaire : rien à signaler. Un examen somatique complet montre, d'autre part, l'abolition des réflexes rotuliens et achilléens, sans douleur à la pression des masses musculaires.

Depuis lors, l'ictère est allé progressivement en s'accentuant; le foie a grossi, et la masse vésiculaire a fortement augmenté de volume, pointant sous la paroi abdominale amaigrie. De temps à autre, cependant, on a noté quelques fluctuations de ce syndrome : urines moins colorées, avec selles plus foncées, ou inversement,

accentuation de l'ictère avec douleur vésiculaire; jamais de poussée thermique.

Cet ensemble éveille l'idée d'ictère par obstacle extra-hépatique, et, parmi les diverses possibilités de cet ordre, deux surtout sont à envisager : lithiase cholédocienne ou néoplasme (du pancréas ou des voies biliaires extra-hépatiques). Des radiographies de la région pancréatico-biliaire n'ont rien montré; les tubages duodénaux, tentés à plusieurs reprises, n'ont jamais pu franchir le pylore. Les caractères cliniques que nous avons rapportés plus haut doivent faire pencher pour l'origine néoplasique du syndrome. Ajoutons que les réactions de Weinberg et de Casoni sont négatives, de même que les réactions de Hecht, de Meinicke et de Kahn. L'urée sanguine était de 0,32 p. 1.000, et le cholestérol de 6 g. 80 au moment de son entrée.

Mais, par les examens de laboratoire, on découvre de plus un diabète sucré avec 170 grammes de glycosurie par jour (en 2 litres) et une glycémie à 2 g. 40.

L'épreuve de tolérance au glucose fut effectuée le 14 septembre 1935, avec 30 grammes de glucose dans 100 grammes d'eau, de 6 heures à 11 h. 30.

Progressivement, le malade se cachectisa, l'ictère devenant de plus en plus foncé, le syndrome diabétique restant stationnaire et à peu près équilibré avec 30 + 30 unités d'insuline.

Il succomba le 20 décembre 1935. La nécropsie montra une tumeur localisée à la tête du pancréas; il existait des métastases nodulaires du foie; le corps et la queue du pancréas, non envahis, étaient durs et criaient sous le couteau.

Observation X.

Diabète grave.

P... (Marthe), 37 ans, entrée le 9 juillet 1934 (salle 6, lit 14). Diabète datant de 1930, apparu brusquement, aux dires de la malade. A retenir, dans ses antécédents, un éthylisme certain.

De 1930 à 1934, traitement mixte, tantôt seulement diététique, tantôt insulinique; mais, d'une façon générale, très mal suivi. Depuis 6 mois, elle a abandonné tout travail; son amaigrissement est extrême et une diarrhée profuse apparaît.

A son entrée : malade squelettique, en état de somnolence continuelle; fébrile, 38°; glycosurie à 85 grammes par 24 heures avec cétonurie minime à 0,15; albuminurie à 0 g. 25; glycémie, 3 g. 40;

cholesterol, 2 g. 15; azotémie, 0 g. 88. Abolition de tous les réflexes tendineux; tension artérielle : Mx, 10,5; Mn, 6,5; Io, 1. Au bout de quelques jours, on arriva à faire accepter par la malade le régime standard avec 30 + 30 unités. La diarrhée cessa presque aussitôt et la malade reprit une tout autre mine. Le 17 juillet, elle quittait l'hôpital avec une glycosurie de quelques grammes et sans acétone, promettant de suivre le traitement.

Elle y revient le 28 janvier 1935 : trois jours avant, elle aurait présenté une « crise » pendant la nuit, sur laquelle on ne peut avoir de précision.

Son état est meilleur; pas de diarrhée; glycosurie, 26 grammes; cétonurie, 0 g. 05; glycémie, 4 g. 80.

Au bout de trois jours d'hospitalisation (régime standard et 30 + 30 unités), on ramène la glycosurie à 6 grammes et la cétonurie à 0. Mais déjà elle veut quitter l'hôpital.

Une dizaine de jours après, on apprend que la malade, à l'occasion d'un rhume, avait cessé les injections d'insuline : 48 heures après, elle succombait dans des circonstances qui n'ont pu être précisées.

En résumé : diabète grave, mais réagissant parfaitement à l'insuline.

L'épreuve de la tolérance au glucose fut faite le 29 janvier 1935, de 6 h. 35 à 12 h. 35, la malade étant à jeun depuis 13 heures, la dernière injection d'insuline datant également de 13 heures.

Observation XI.

Diabète avec dénutrition.

R... (Marie), 39 ans, est entrée le 16 août 1935 dans le service de M. le Docteur Blanchot pour fracture accidentelle de jambe. A son entrée, on découvre une glycosurie de 63 grammes par litre, avec une glycémie à 2 g. 80. Ce diabète était inconnu de la malade. Rétrospectivement, on peut le faire remonter à 3 ans environ, époque à laquelle elle avait été frappée d'un amaigrissement intense malgré une faim dévorante : de 67 kilos, elle passa en quelques mois à 48 kilos. Depuis 2 ans, elle se sentait fatiguée, urinant beaucoup, sujette à des étourdissements; chute de toutes ses dents.

Dans ses antécédents, on ne découvre rien de notable.

A l'examen, glycosurie de 63 grammes par litre et 0 g. 12 de corps cétoniques; 1 l. 800 de diurèse; glycémie, 2 g. 20; azotémie, 0 g. 32.

Rien à retenir de l'examen somatique.

TABLEAU V

Epreuves de tolérance au glucose effectuées chez des sujets diabétiques

(Sont consignées ici les épreuves non rapportées graphiquement : observations V, VIII, IX, X, XI)

Observations	Glycémie initiale	Glucose ingéré	TAUX GLYCÉMIQUE APRÈS INJECTION DU GLUCOSE																
			20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360
Nos V....	2,80	50 g. dans 150 cc..	3,12	3,37	3,48	3,53	3,54	3,45	3,27	3,25	3,00	2,80	2,70	2,55	2,35	2 32	2,28	2,22	—	—
VIII.	1,52	60 g. dans 209 cc..	1,70	2,10	2,50	2,61	2,50	2,40	—	1,83	1,65	1,50	1,28	1,21	1,19	1,17	1,12	1,12	—	—
IX ..	2,48	30 g. dans 100 cc..	2,42	2,40	2,44	2,72	2,85	2,75	2,70	2,64	2,64	2,48	2,40	2,38	2,28	—	2,04	—	1,98	—
X....	3,84	50 g. dans 150 cc..	4,58	5,15	5,42	5,10	4,92	4,71	4,72	4,74	4,63	4,52	4,48	4,45	4,51	4 47	4,34	4,36	4,35	4,33
XI...	2	30 g. dans 100 cc..	2,08	2,39	2,95	2,83	2,78	2,88	2,78	2,72	2,65	2,60	2,57	2,55	2,52	2,44	2,32	2,26	2,18	—

R... (Marie) est mise au régime standard avec, tout d'abord, 40 + 40 unités d'insuline, dose que l'on peut descendre bientôt à 30 + 30. Mais la malade n'est pas docile et suit mal son régime. En novembre, nous la revoyons dans le service de M. le Docteur Denis : elle est à peu près équilibrée avec 55 unités par jour. La glycémie est de 1 g. 68 le matin à jeun.

L'épreuve de tolérance au glucose a été faite le 13 septembre 1935, de 6 heures à 11 h. 30; à cette époque, la malade était déjà en traitement insulinien, mais, par sa faute, mal équilibrée.

Observation XII.

Diabète juvénile.

Cette observation a été rapportée à la Société de médecine de Bordeaux par MM. Mauriac, Broustet et Traissac [170], sous le titre d' « épilepsie diabétique ». Nous résumons ici l'évolution en ce qui concerne le diabète seul :

P... (Paul), 20 ans, entré le 25 avril 1934 (salle 15, lit 2). Il sort d'une crise d'épilepsie qui a laissé une hémi-parésie gauche, qui, d'ailleurs, ne sera que transitoire.

Le diabète est apparu en 1931, à l'âge de 16 ans. Pendant un an, régime restrictif simplement. En 1932, on commence un traitement par l'insuline qui ne sera qu'irrégulièrement suivi.

A son entrée à l'hôpital : diurèse, 3 l. 500; glycosurie, 185 grammes; cétonurie, 0 g. 36; glycémie, 3 g. 90; azotémie, 0 g. 68; pas d'albumine dans les urines. Soumis à un traitement rigoureux (régime standard à 100 grammes de glucides, avec 80 unités d'insuline), le malade s'améliore rapidement. On diminue progressivement la quantité d'insuline jusqu'à 40 unités. Paul P... quitte le service en juillet 1934, en excellente santé, avec 10 grammes de glycosurie et 0 d'acétone. Revenu chez lui, il fait quelques écarts de régime et une nouvelle crise d'épilepsie le ramène à l'hôpital le 11 novembre 1934 : glycosurie, 100 grammes; cétonurie, 0 g. 40; glycémie, 2 g. 80; azotémie, 0 g. 40. Cet état diabétique est difficilement réductible et l'on est obligé de monter à 130 unités par jour. Peu à peu, on arrive à éteindre cette « flambée », l'acétone disparaît; le sucre descend à 10 grammes, et on peut, progressivement, ramener la dose d'insuline à 80, 70, puis 60 unités, grâce à deux cures de légumes verts; il persiste cependant cette légère

glycosurie, qui reste telle, d'ailleurs, quelle que soit la dose d'insuline.

Le 28 décembre 1934, Paul P... quitte l'hôpital : glycosurie à 20 grammes, glycémie à 2 g. 35, avec 40 + 30 unités d'insuline.

Durant le mois de janvier, rien de notable; quelques analyses d'urine montrent toujours 15 à 20 grammes de sucre par jour.

Dans les premiers jours de février, il ressent, à plusieurs reprises, vers 4 heures de l'après-midi, un tremblement et une impression de fatigue générale, qui, parfois, l'obligent à s'étendre un moment. Du 4 au 18 février, ces accidents se sont reproduits à plusieurs reprises, toujours vers 3 à 4 heures de l'après-midi; l'injection d'insuline était faite à 11 h. 45 et le repas pris à 12 heures; il n'a pas été remarqué que le travail augmentât ces accidents. La glycosurie est à 0.

Le 23 février, il vient se montrer dans le service : son état général est splendide, son poids est de 69 kilos. Depuis 4 jours, il n'a pas présenté d'accident. Glycosurie, 0; glycémie, 1 g. 72. On lui conseille de continuer le même traitement, sans rien changer, mais en pesant soigneusement ses aliments, chose qu'il ne faisait pas; nous lui conseillons également de travailler légèrement. Jusqu'au 4 mars, il ne présente aucun accident; mais, le 4 mars, ces accidents reparaissent et réapparaîtront de temps en temps par la suite (16 crises en 25 jours). Leur horaire est plus précoce : vers 2 h. 30; leur symptomatologie est la même (tremblements, sueurs, bouffées de chaleur, plus rarement sensation de faim); ils durent 15 minutes environ et disparaissent spontanément; jamais ils n'apparurent pendant la nuit. Ils n'ont pas été accrus par le travail.

Le 30 mars, Paul P... revient se montrer. Son état général est toujours excellent : glycosurie à 0, glycémie à 1 g. 12, le matin a jeun; à 15 heures, après le repas habituel de midi, elle est de 0 g. 76.

Devant ces résultats, on lui conseille de diminuer l'injection de midi de 5 unités. Le 10 avril, il nous écrit qu'il va toujours très bien, que les urines de midi ne contiennent jamais de sucre, que celles du soir en contiennent des traces; ses accidents sont plus rares, plus légers, mais se produisent tout de même encore, toujours à la même heure. Nous lui répondons de diminuer encore l'injection de midi de 5 unités (ce qui fait en tout : 30 + 30 unités). Depuis lors, il paraît définitivement équilibré, sans glycosurie et sans manifestations d'hypoglycémie; le 30 mars, la glycémie à jeun est de 1 g. 12.

Les épreuves d'hyperglycémie alimentaire ont été effectuées aux dates suivantes :

Une première fois le 23 février 1935, de 6 h. 25 à 12 h. 5, avec 50 grammes de glucose dans 150 grammes d'eau, le malade étant à jeun depuis 13 heures, la dernière injection d'insuline datant également de 13 heures. Aussi longtemps qu'on aurait prolongé la courbe, il est très probable *qu'on n'aurait pas observé d'hypoglycémie réactionnelle*, la courbe rejoignant tangentiellement la ligne des abscisses.

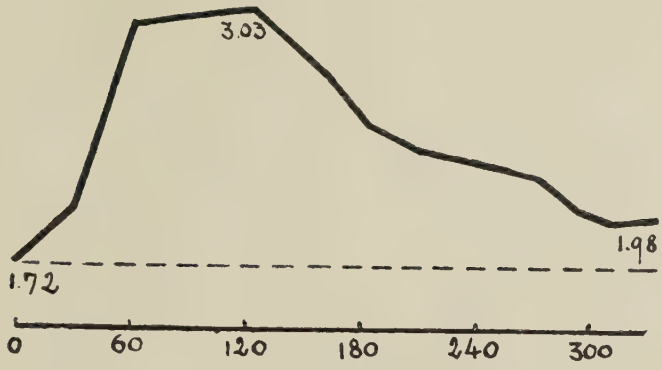
Une deuxième fois le 30 mars 1935, de 6 h. 15 à 11 h. 35, avec 25 grammes de glucose dans 100 grammes d'eau, le malade étant à jeun depuis 13 heures, et la dernière injection d'insuline datant également de 13 heures. Pour cette épreuve, nous avons employé 25 grammes de glucose au lieu de 50 grammes dans le but suivant : on pouvait en effet se demander si la durée très prolongée de l'hyperglycémie et l'absence d'hypoglycémie réactionnelle n'étaient pas en rapport avec une trop grande quantité de glucose ingéré.

Depuis lors, Paul P... envoie régulièrement de ses nouvelles. Le 1er juin 1935, il écrit qu'il ne fait plus que 25 + 30 unités d'endopancrine; malgré cela, des analyses faites sur les urines fractionnées de midi et du soir ne décèlent pas de sucre. Il se trouve très bien; son poids est de 69 kilos.

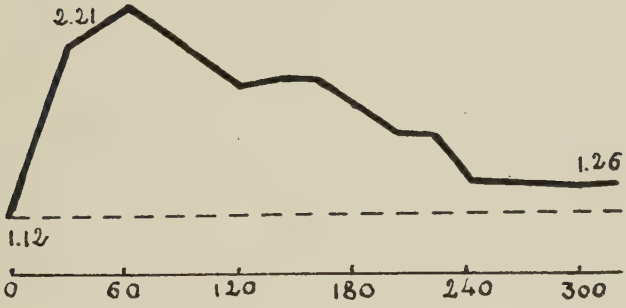
Le 5 octobre 1935, il vient se montrer; son état général est superbe; poids, 73 kilos. Durant cet été, il a pris part aux travaux des champs sans qu'il ait eu à en souffrir. Il a toujours suivi scrupuleusement son régime, et, tout doucement, il a diminué l'insuline. Il ne fait plus que 25 + 20 unités et le sucre n'a pas reparu dans ses urines. Une seule chose l'inquiète : c'est la possibilité d'une crise épileptique. C'est pourquoi il se fait toujours accompagner dans ses déplacements. Mais depuis son départ de l'hôpital (28 décembre 1934), il n'en a pas présenté.

Nous profitons de son passage à l'hôpital pour effectuer une *nouvelle épreuve d'hyperglycémie alimentaire :* 25 grammes de glucose dans 100 cm³ d'eau. Elle a été suivie de 10 h. 30 à 15 h. 30, la dernière injection datant de 15 heures, le sujet étant également à jeun depuis ce temps-là.

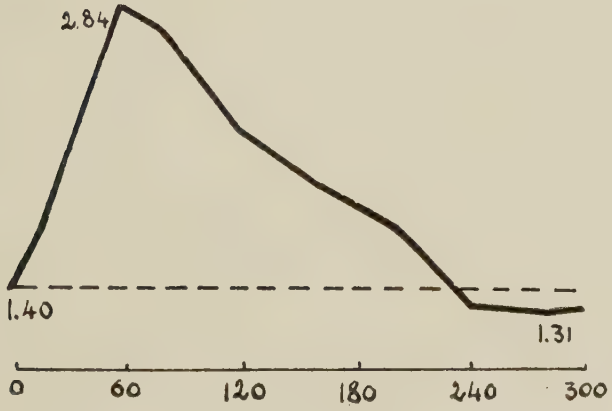
Se basant sur les caractères de la courbe obtenue, on lui a conseillé de diminuer de 5 unités par jour la dose d'insuline à partir du début de novembre. Le 13 décembre 1935, il écrit qu'il se porte très bien, qu'il pèse 75 kilos et que des analyses faites sur les urines fractionnées n'ont pas montré de sucre.



Courbe 45.



Courbe 46.

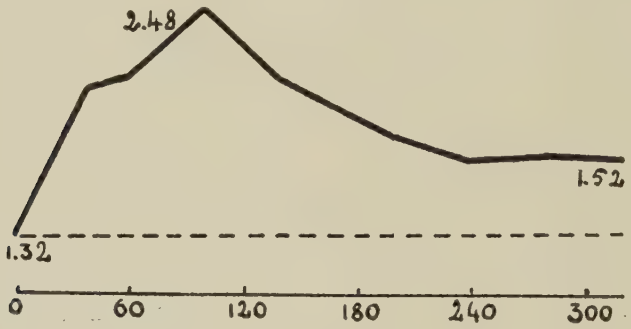


Courbe 47. — Courbes de tolérance au glucose obtenues chez le même sujet (Paul P..., obs. XII) à diverses époques du traitement insulinique.

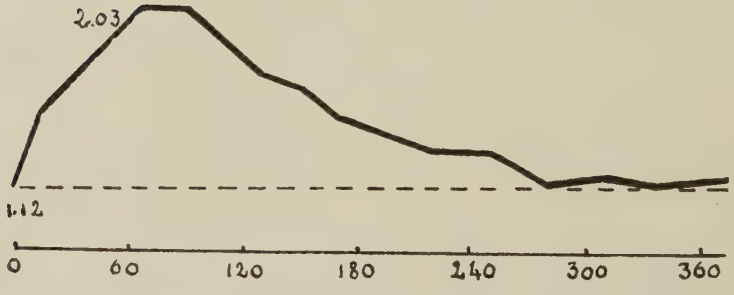
Observation XIII.

Diabète gras.

L... (Pierre), 53 ans, est entré (salle 12) le 23 août 1935 pour un anthrax de la nuque. Une analyse d'urines fait découvrir un diabète. C'est un bon vivant, gros mangeur; trapu, obèse (81 kilos pour 1 m. 55). Dans ses antécédents, rien de notable. A son entrée : glycosurie, 62 grammes par 24 heures; glycémie, 2 g. 30. Il est mis



Courbe 48.



Courbe 49. — Courbes de tolérance au glucose, obtenues chez le même sujet (Pierre L..., obs. XIII), avant (courbe 48), et après 45 jours (courbe 49) de traitement insulinique.

au régime standard avec 80 unités par jour : le syndrome diabétique cède assez rapidement. Il quitte l'hôpital au début du mois d'octobre parfaitement équilibré avec 2 × 20 unités d'insuline. 15 jours plus tard, il vient nous signaler quelques incidents légers d'hypoglycémie se produisant vers 15 heures. On diminue alors l'insuline. Depuis lors, nous n'avons plus eu de ses nouvelles.

La première épreuve a été pratiquée le 31 août après 8 jours de traitement insulinique, de 6 h. 45 à 12 h. 15, après 13 heures de jeûne (courbe 48).

La deuxième fut effectuée le 13 octobre 1935, dans les mêmes conditions expérimentales, de 6 h. 5 à 12 h. 30 (courbe 49).

Observation XIV.

Diabète bronzé.

E... (Jean), 60 ans, entré le 10 juillet 1934 (salle 15, lit 28). Diabète remontant à il y a dix ans. Aucun traitement institué ni même aucun régime suivi. Dans ses antécédents, à retenir un éthylisme certain; malgré quelques voyages en Amérique du Sud, jamais de paludisme ni ne dysenterie.

A l'examen clinique, le syndrome de diabète bronzé est typique : 1° Pigmentation bronzée, couvrant tout le corps, et surtout sur les régions découvertes, mais on trouve aussi quelques taches pigmentaires sur les muqueuses buccale et préputiale; 2° Un gros foie, dur et lisse, descendant à trois travers de doigt en dessous du rebord costal. Rate nettement percutable mais non palpable; 3° Glucosurie de 80 grammes; glycémie à 3 g. 90. Ajoutons les examens biologiques suivants :

Urines : pas d'acétone ni d'albumine.

Sang : azotémie, 0 g. 45; cholestérolémie à 2 g. 30; lipémie à 18 grammes; B.-W. négatif.

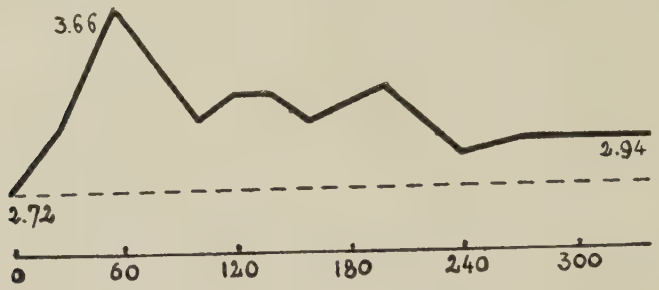
Résistance globulaire normale; hémoglobine, 75 p. 100; globules rouges, 4.278.000; hématies granuleuses, 1 à 2 par champ.

Ce malade fut mis au régime relativement riche en glucides, à cause de son gros foie insuffisant : 100 à 110 grammes par jour, avec 60, puis 80, puis 100, puis 80 unités d'insuline par jour, en deux injections, à partir du 23 décembre. Le malade, peu docile, suivit mal son régime tout d'abord. Mais, par la suite, on arriva progressivement à l'équilibrer. En mars 1935, la situation était la suivante : glycosurie à 0; glycémie, 2 grammes; cholestérol, 1 g. 90; lipémie, 16 grammes; poids, 53 kg. 700 contre 50 kilos à son entrée.

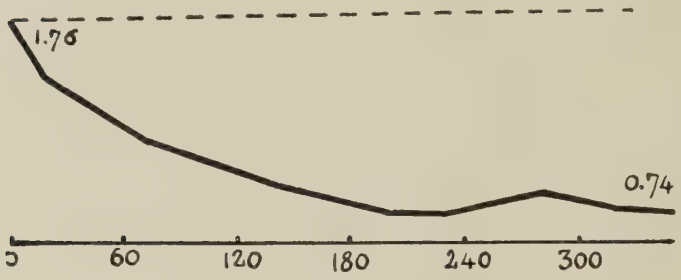
La première épreuve de tolérance au glucose fut faite le 23 mars, de 6 h. 30 à 11 h. 50, avec 50 grammes de glucose, le sujet étant à jeun depuis 13 heures, la dernière injection d'insuline datant également de 13 heures.

La deuxième épreuve fut faite le 30 mars, de 6 h. 30 à 12 h. 15,

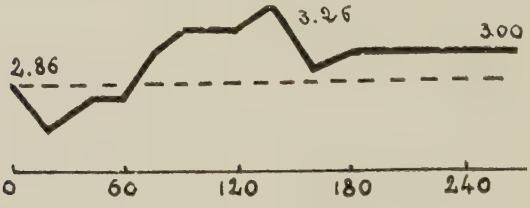
le sujet étant dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, mais on ne lui fit prendre que 25 grammes de glucose, dans le but de raccourcir la durée de l'hyperglycémie (courbe 50).



Courbe 50. — Epreuve de tolérance au glucose (obs. XIV) obtenue après plusieurs mois de traitement insulinique équilibré.



Courbe 51.
Courbe d'hypoglycémie insulinique : 1/4 unité par kilo par voie veineuse.



Courbe 52. — Courbe d'hyperglycémie adrénalinique, 8/10 mmg. sous-cutanés.

On pratiqua également :

a) une épreuve d'hypoglycémie insulinique (12 unités intraveineuses) de 6 h. 40 à 12 h. 30, le sujet étant dans les mêmes conditions expérimentales (courbe 51);

b) une épreuve d'hyperglycémie adrénalinique (8/10 mmg. sous-cutanés), de 7 heures à 11 h. 30 (courbe 52).

Ajoutons que pendant l'épreuve d'hypoglycémie insulinique, nous avons suivi l'évolution de la tension artérielle : nous n'avons pas trouvé cette hausse de la maxima, débutant un peu avant que ne se produise l'hypoglycémie maxima, et qu'ont bien étudiée et décrite Norgaard et Thayssen. La tension artérielle, déjà basse à 12-7, n'a pratiquement pas varié.

La nécropsie a pu être faite. L'examen histologique des organes a fourni des résultats très intéressants que nous ne pouvons rapporter ici dans leur ensemble.

Au niveau du foie, on constatait une sclérose annulaire intense entourant des zones de parenchyme hépatique dont le centre était en dégénérescence graisseuse, ce qui ne laissait qu'une mince couronne périphérique de tissu hépatique reconnaissable. La surcharge pigmentaire était très accusée et prédominait dans les travées de sclérose et dans le tissu hépatique épargné par la dégénérescence graisseuse. Partout, il s'agissait de pigments ferriques.

Les surrénales montraient une surcharge pigmentaire ferrique à peu près uniquement localisée dans la zone glomérulaire.

Le pancréas montrait des lésions de nature cadavérique, bien que l'autopsie ait pu être faite 8 heures après la mort. Il est le siège d'une sclérose intense avec surcharge ferrique très accentuée, portant sur les travées conjonctives et sur les cellules exocrines elles-mêmes : il s'agit d'un pigment ferrique, le fer étant à l'état libre ou masqué. Il existe pas mal d'îlots de Langherans : ils apparaissent disloqués et œdématiés, lésions qui paraissent être de nature cadavérique. Mais il existe des lésions véritables datant certainement d'avant la mort : c'est une sclérose péri-insulaire et intra-insulaire, visible avec les méthodes ordinaires et surtout après imprégnation argentique. Chose remarquable, ces îlots paraissent respectés par la surcharge pigmentaire; il est exceptionnel de trouvers des grains ferrugineux à leur intérieur; les quelques grains que l'on y voit sont situés dans les travées conjonctives qui les disèquent.

Observation XV.

Diabète infantile.

M... (Andrée), 15 ans, entre (salle 6, lit 29), le 21 janvier 1935 sur les indications de M. le Professeur Mauriac. Il s'agit d'une jeune diabétique relevant d'un coma.

Cette enfant a fait différentes maladies de l'enfance (rougeole, varicelle) sans gravité, et était considérée comme bien portante

par sa famille. Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents héréditaires; elle est fille unique.

Son histoire pathologique date du début de l'année 1932. De la pollakiurie avec polyurie furent les premiers symptômes attirant l'attention : l'enfant était obligée de sortir de classe à chaque instant et de se lever plusieurs fois par nuit pour uriner. Au même moment, on remarqua une polydipsie et une polyphagie contrastant avec une apathie générale, une perte des forces et un amaigrissement rapide : de 40 à 36 kilos dans le premier trimestre 1932. La première analyse d'urine fut faite le 22 avril 1932 et montra une glycosurie de 80 grammes par 24 heures, avec une importante acétonurie.

Depuis ce jour, elle fut soignée de divers côtés, tantôt avec insuline, tantôt sans insuline : dans l'ensemble, traitement insuffisant et sans suite. Aussi, l'état ne tarda-t-il pas à empirer, amenant la malade au coma;

Premier coma en décembre 1932; durée, 12 heures; 120 unités d'insuline.

A Pâques 1933, nouveaux comas à deux reprises, d'une durée de 1 à 2 heures.

Enfin, en décembre 1934, à l'occasion de suppurations au niveau des injections d'insuline, la malade retombe, à deux reprises, dans le coma, d'une durée de 2 à 3 heures chaque fois. C'est à la suite de cette période que son transfert à l'hôpital est décidé.

Elle est apyrétique, somnolente, sentant l'acétone (62 g. 70 de sucre et 1 g. 59 d'acétone par 24 heures, avec une glycémie de 3 g. 20). Elle donne l'impression d'une « femme en miniature » : petite, menue, très amaigrie, l'intelligence est parfaite, et, comme on a pu le remarquer par la suite, son instruction et son jugement sont normaux. A l'examen somatique, on note :

1° Une hypertrichose de moyenne intensité disséminée à tout le corps, avec, au contraire, des poils du pubis normaux et des poils axillaires absents;

2° Un gros foie débordant de deux travers de doigt environ, avec un gros ventre.

Les seins sont à peine formés. Les règles ne sont jamais encore apparues. La selle turcique est normale à la radiographie.

Dès son entrée à l'hôpital, la petite malade est mise au traitement suivant : 1° régime comprenant 100 grammes d'hydrates de carbone (donc une dose relativement importante pour cette enfant de 15 ans ne pesant que 30 kilos à peine; cette dose a été donnée dans le but de permettre la combustion des corps cétoniques);

2° insuline, 40 unités le premier jour, puis doses montant progressivement jusqu'à 120 unités, réparties en deux, puis en trois injections; 3° tonicardiaques. A remarquer la sensibilité particulière de cette malade aux plus petites infections : fait-elle un petit rhume ? sa température monte-t-elle à 37°5-38° ? Aussitôt, une acétonurie importante apparaît, et la malade donne l'impression d'être en imminence de coma. A partir du début de février, on est arrivé à l'équilibrer à peu près : sa glycémie est à 1 g. 30, son poids augmente, mais la glycosurie persiste, et parfois importante, jusqu'à 30 grammes, bien que le régime soit consciencieusement suivi. A partir du 1er avril, on recueille les urines en trois bocaux, correspondant aux repas (c'est-à-dire aux trois injections d'insuline) et on y dose séparément le sucre. Par tâtonnements, on arrive ainsi à réduire à quelques grammes seulement la glycosurie nycthémérale. Le poids passa de 28 kilos le 21 janvier à 31 kg. 400 le 7 mars, à 32 kg. 850 le 3 avril, à 34 kg. 550 le 10 avril.

Elle sort le 17 avril 1935 à peu près équilibrée, avec un régime de 80 grammes d'hydrates de carbone et 30 + 40 + 55 unités d'insuline, sans glycosurie, avec une glycémie à 4 g. 25 (le matin à jeun, la dernière injection d'insuline datant de 13 heures). Son état général est bon; elle pèse 35 kilos, soit une augmentation de 7 kilos en 3 mois; elle mesure 1 m. 48; à l'examen somatique, rien de nouveau : le foie est très gros, débordant le rebord costal de trois travers de doigt au moins, le ventre est ballonné. La face est légèrement en pleine lune, en tout cas, elle paraît avoir augmenté plus que le reste du corps.

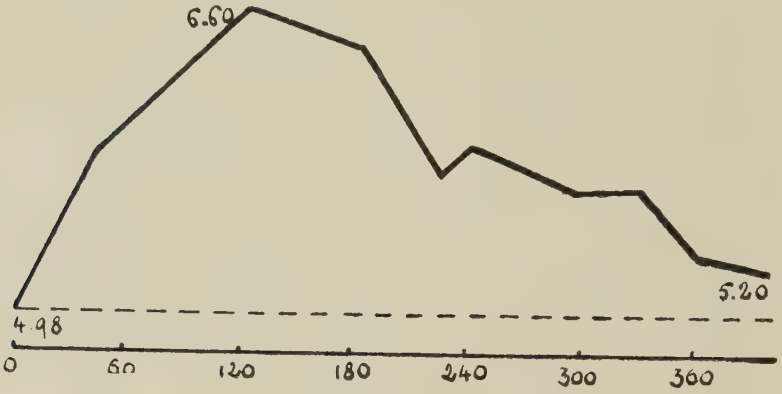
Andrée M... envoie de ses nouvelles le 23 mai 1935; elle est très bien. Son poids a augmenté progressivement : 35 kg. 600 le 17 avril, 36 kg. 800 le 25 avril, 39 kg. 100 le 2 mai, 40 kg. 350 le 9 mai, 43 kilos le 22 mai. Sa taille est restée la même (1 m. 48). La glycosurie oscille entre 0 et 10 grammes par 24 heures, avec le même régime et toujours la même quantité d'insuline (30 + 40 + 55).

Les épreuves d'hyperglycémie alimentaire ont été pratiquées aux dates suivantes :

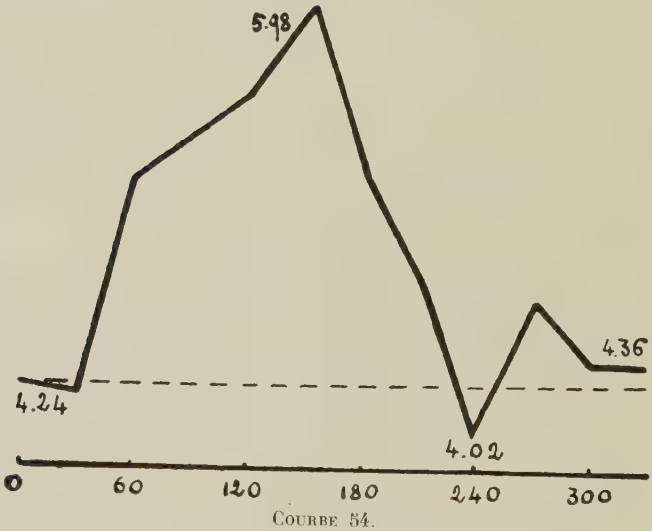
Une première fois (courbe 53) le 26 janvier 1935, de 6 h. 30 à 12 h. 30, avec 50 grammes de glucose dans 150 grammes d'eau, la malade étant à jeun depuis 13 heures, et la dernière injection d'insuline datant de la veille au soir, 17 heures.

Une deuxième fois (courbe 54) le 16 avril 1935, de 6 h. 30 à 12 heures, dans les mêmes conditions d'expérimentation.

Andrée M... est venue se montrer le 13 juin : très bon état général; poids, 44 kilos; taille, 1 m. 48; abdomen, 78 centimètres. L'état s'est progressivement amélioré depuis sa sortie de l'hôpital. Elle a deux à trois selles par jour, d'aspect normal. Le foie ne



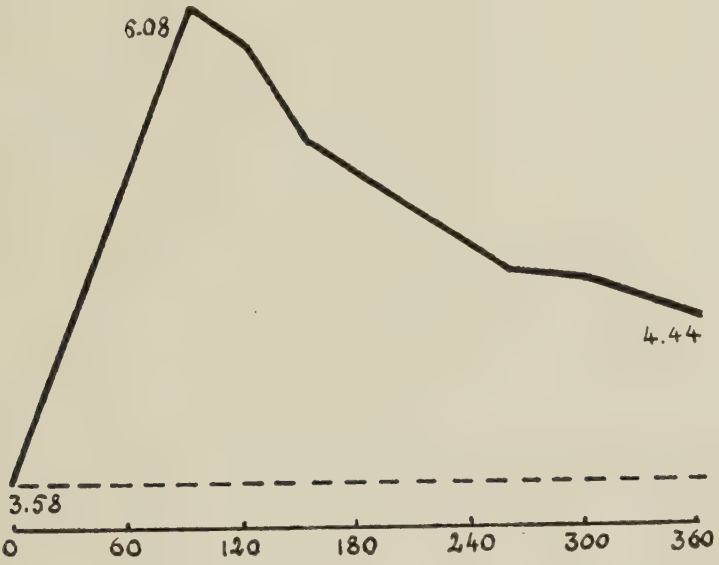
Courbe 53.



Courbe 54.

paraît pas déborder de plus de deux travers de doigt. Il n'y a toujours pas de menstruation. Tension artérielle : 12-9-6; indice, 3; lipémie, 6 grammes p. 1.000; cholestérolémie, 2 g. 15 p. 1.000; glycosurie, 0 dans les urines du matin; 1 g. 95 p. 1.000 dans les urines correspondant au repas de midi; 0 dans celles du repas du soir. On

lui conseille la prise régulière d'extraits thyroïdien et ovarien alternés, et de se livrer à un petit travail. Le 25 juin, elle écrit qu'elle a essayé de diminuer la dose d'insuline de 5 unités à la piqûre du soir : des analyses d'urines pratiquées du 16 au 24 juin, sur des urines fractionnées, lui ont montré que la quantité de sucre oscillait entre 0 et 6 grammes p. 1.000 pour le repas du matin, entre traces et 19 grammes au repas de midi, entre traces et 14 grammes p. 1.000 pour le repas du soir; diurèse totale : 1 litre



Courbe 55. — Courbes de tolérance au glucose obtenues chez le même sujet (obs. XV), avant (courbe 53) et au cours (courbes 54-55) du traitement insulinique.

par 24 heures. Elle a pensé pouvoir conserver la nouvelle dose (30 + 40 + 50). Le 26 juillet : « Je suis toujours aussi bien; je suis allée travailler dans les champs pour la moisson; malgré la chaleur, je ne me suis pas trouvée fatiguée... Nous avons diminué l'endopancrine de 10 unités, 5 le soir et 5 le matin (25 + 40 + 45); mes parents voudraient diminuer encore de 5 unités... ». Taille, 1 m. 48; poids, 47 kilos; tour du ventre 75 centimètres. La glycosurie a oscillé entre 4 grammes et 13 grammes par 24 heures. Le 27 août : « Je suis heureuse de vous dire que je suis bien; je suis très gaie, je ris, je chante; mes parents me disent qu'ils ne se rappellent pas m'avoir vue comme à présent. Vous dire, ma sœur,

combien tout le monde est content... » La glycosurie s'est maintenue entre 0 et 8 grammes par 24 heures. Poids stationnaire à 47 kilos. Le 18 octobre 1935, elle vient se montrer à l'hôpital : très bon état général; elle a pris une allure de jeune fille; poids, 50 kg. 700; taille stationnaire à 1 m. 48; tour de ventre, 77 centimètres. Le foie ne déborde plus que de un travers de doigt (matité : 9 cm.). L'abdomen est à peu près normal d'aspect, sans circulation collatérale. Quelques poils sous les aisselles; pubis à peu près fourni; elle n'est toujours pas réglée. Durant le mois de septembre, elle s'est occupée des vendanges et n'a pu s'empêcher de manger du raisin. Elle a, d'autre part, diminué l'insuline (20 + 40 + 40). Malgré cela, la glycosurie n'aurait pas dépassé 10 à 15 grammes par 24 heures. Le jour de son passage à l'hôpital, elle a uriné 9 grammes de sucre en 24 heures. Le 18 octobre, on effectue une *troisième épreuve de tolérance au glucose* (courbe 55).

Observation XVI.

Diabète infantile.

L... de M... est née en 1920; fille unique, père très bien portant, mère obèse ayant présenté des crises de coliques néphrétiques. Elle présenta un ictère des nouveau-nés, sans allure grave, et une mastoïdite. Jusqu'à l'âge de 6 ans, elle eut une bonne santé ordinaire et un développement normal.

C'est en mai 1926, en quelques jours, paraît-il, qu'elle présenta une polydipsie, une polyurie et un amaigrissement considérable. Elle fut alors amenée auprès du Docteur Cornet, de Pau, le 18 mai 1926. Poids, 18 kg. 500; 3 litres d'urine par jour, contenant 321 grammes de sucre et 1 g. 97 d'acétone. Avec 20 unités d'insuline par jour, l'état s'améliore; le 5 juin, 1 l. 450 d'urine contenant 73 g. 87 de sucre et 0 d'acétone. Mais, le 9, l'insuline est abandonnée et aussitôt l'état périclite; le 18 juin, 2 l. 200 d'urines avec 122 grammes de sucre et 1 g. 52 d'acétone. Elle est alors vue pour la première fois par M. le Professeur Mauriac le 24 juin 1926. Son aspect est celui d'un enfant de son âge; elle est amaigrie cependant, ne pesant toujours que 18 kg. 500. 100 grammes de glucides par jour, avec 60 unités d'insuline, tel est le traitement alors institué. Elle est perdue de vue pendant 4 ans. Elle vient revoir M. le Professeur Mauriac le 18 avril 1930 : elle a été soignée d'une façon désordonnée; elle est pâle, petite, l'air triste et nerveux; son poids

est de 23 kilos; elle ressent encore de la polydipsie et de la polyphagie; elle présente fréquemment de la diarrhée; son ventre est gros, ballonné; son foie est augmenté de volume. Ses urines contiennent 110 grammes de sucre et 1 gramme d'acétone par 24 heures. Puis, nouveau départ, et l'enfant n'est revue que le 5 juin 1935 : elle n'a pas grandi, pèse 23 kilos habillée; le foie descend jusqu'à l'ombilic, avec circulation collatérale thoracique; diarrhées fréquentes; la nuit, elle présenterait des moments de « faiblesse » qui disparaissent par l'absorption de sucre. Elle fait toujours 60 unités d'insuline, mais le régime est très mal suivi.

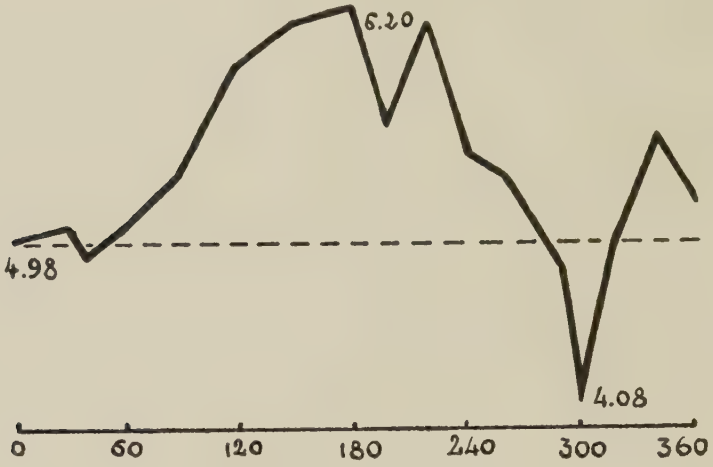
Enfin, le 7 octobre 1935, sa famille décide de la faire entrer dans une clinique; l'état est alarmant : diarrhée profuse avec 8, 10 selles par jour, vomissements, épistaxis, haleine très fortement acétonique. C'est une véritable naine, ne mesurant que 1 m. 20 et pesant 20 kg. 770. Debout, elle a l'attitude d'une femme enceinte, rejetant son buste en arrière, ce qui projette en avant son ventre ballonné. La face est arrondie; son instruction est très en retard, ses occupations sont celles d'un enfant de 10 ans. A l'examen somatique, on note : un gros foie descendant à l'ombilic, pas de rate, l'absence de poils au pubis et dans les aisselles; elle n'est pas réglée. La glycémie est de 3 g. 80 à jeun; cholestérolémie à 1 g. 50; ses urines contiennent 150 grammes de sucre et 1 g. 80 d'acétone par 24 heures. Elle est mise à un régime contenant 80 grammes de glucides avec 2 × 30 unités d'insuline. Sous ce traitement, elle est observée pendant quelques jours. Son état reste stationnaire, et, malgré l'importante glycosurie nycthémérale, elle présente dans l'après-midi et dans la nuit, assez souvent, des malaises qui ont l'air d'accidents hypoglycémiques.

L'adjonction de 15 unités au petit déjeuner amène une amélioration. Les « faiblesses » persistent, se produisant presque toujours vers 3-4 heures de l'après-midi : une prise de sang faite 15 minutes environ après une telle manifestation a montré un taux glycémique à 0 g. 54.

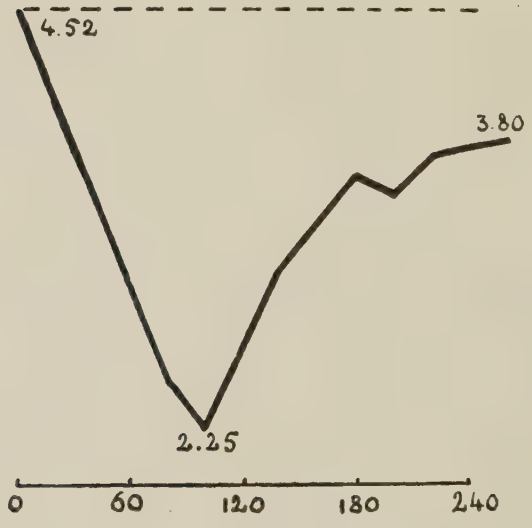
Le 12 octobre, nous effectuons une épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection de 5 unités d'insuline par voie veineuse; la glycémie a été suivie de 12 h. 30 à 17 h. 30 : le sujet n'avait pas reçu d'insuline depuis la veille au soir 23 h. 30 et n'avait pris que des tisanes (courbe 57).

Le 17 octobre, on effectuait une épreuve d'hyperglycémie alimentaire, avec 20 grammes de glucose dans 75 cm^3 d'eau; la glycémie fut suivie de 12 h. 40 à 18 h. 40, la malade étant dans les mêmes conditions d'expérimentation (courbe 56).

D'après les résultats fournis par les courbes, on prescrivit de faire les injections d'insuline 3/4 d'heure avant les repas. A partir



Courbe 56. — Loli M... (obs. XVI).
Epreuve de tolérance au glucose.



Courbe 57. — Loli M... (obs. XVI).
Hypoglycémie insulinique : 1/4 unité par kilo, par voie veineuse.

de ce jour, les accidents d'hypoglycémie, qui étaient quotidiens, disparurent. Ce qui permit d'augmenter convenablement les doses;

progressivement l'état s'améliora, l'acétonurie disparut presque et la glycosurie diminua : 1 l. 300 d'urine contenant 49 grammes de sucre (15 g. 40 au petit déjeuner, 16 g. 50 à midi, 17 g. 20 au repas du soir) et 0 g. 10 d'acétone, le 25 octobre.

L. de M... quittait la clinique le 14 novembre 1935, mesurant 1 m. 20, pesant 22 kg. 500 (gain de 2 kilos en 2 mois), se sentant bien, ne présentant plus de malaise, convenablement équilibrée, avec 20 + 40 + 40 unités d'insuline faites 3/4 d'heure avant les repas.

*
* *

Ces recherches ont porté sur 12 cas (observations V à XVI), comprenant 14 cas de diabète d'adulte et 2 cas de diabète infantile (observations XV et XVI). Nous ne rapporterons ici que les faits caractéristiques.

a) Hypoglycémie pré-hyperglycémique. — Elle a été observée quatre fois : dans l'observation VII (valeur de 0,07), l'observation XV (sa production était vraisemblable, puisqu'au bout de 30 minutes la glycémie ne dépassait pas la valeur initiale), l'observation IX (durée, 50 minutes; valeur, 0,08), l'observation XVI (durée, 60 minutes; valeur, 0,12).

b) Phase hyperglycémique. — Cette phase a été très variable dans tous ses éléments. Ce sont d'ailleurs là des faits classiquement bien connus. Mais nous insisterons sur l'allure traînante qu'affectent certaines courbes dans la partie descendante de la phase hyperglycémique. Nous verrons plus loin que cette caractéristique s'est toujours présentée dans les cas où l'hypoglycémie post-hyperglycémique ne s'est pas produite.

c) Hypoglycémie post-hyperglycémique. — Contrairement aux recherches rapportées précédemment, cette hypoglycémie n'a pas été constante. Elle ne s'est pas produite dans les observations X, XI, XIII, XIV et XV, malgré une observation prolongée parfois pendant 6 heures. Dans l'observation XII, nous avons même diminué la quantité de glucose ingérée (25 g. au lieu de 50), dans l'espoir de raccourcir la phase

hyperglycémique; la phase hypoglycémique ne s'est cependant pas produite. Dans ces 5 observations, on ne peut, d'une façon certaine, affirmer que l'hypoglycémie ne se serait pas produite, puisque la courbe a été interrompue avant d'avoir rejoint le taux glycémique initial. Néanmoins, l'allure paresseuse de la phase descendante de l'hyperglycémie justifie cette supposition.

Dans les 6 autres cas, observations V, VI, VII, VIII, IX et XVI, l'hypoglycémie s'est produite. Mais la critique que nous formulions plus haut peut nous être appliquée pour les observations V, VI, VII, VIII, IX. Les courbes sont en effet incomplètes, ne remontant pas à la valeur de départ.

Dans ces conditions, nous ne donnerons pas les valeurs de l'hypoglycémie observée. Pour plus de détails, nous prions le lecteur de se reporter à l'exposé des observations. Seule, l'observation XVI satisfait aux conditions, fournissant une courbe absolument complète. L'hypoglycémie y est intense (0,90), mais relativement brève (50 minutes environ); par la suite, la glycémie repasse franchement au-dessous de la valeur initiale, qu'elle tend ensuite à rejoindre.

L'absence d'hypoglycémie post-hyperglycémique, dans les cas où on peut la certifier, va de pair avec la lenteur de descente de la phase hyperglycémique, remarque que nous avons déjà faite dans la partie expérimentale.

d) Enfin, il est à remarquer que les courbes se modifient au cours du traitement insulinique.

C. — *Interprétation et discussion des résultats.*

Les courbes obtenues chez les diabétiques ne sont pas toutes du même genre; elles sont diverses et peuvent être groupées en trois types :

Type I. — Après une phase hyperglycémique plus forte et plus longue que normalement, la glycémie redescend à des

valeurs inférieures au taux de départ; mais l'observation insuffisamment prolongée ne permet pas de dire l'évolution ultérieure du taux glycémique.

Type II. — Après une phase hyperglycémique de même allure, le taux glycémique atteint des valeurs inférieures à la valeur initiale, puis remonte et se stabilise autour du taux de départ.

Type III. — Après une phase hyperglycémique de même allure, la glycémie ne descend que lentement et ne rejoint que tangentiellement la valeur de départ.

Les types II et III sont des courbes complètes; le type I est incomplet. Ce qui amène à poser la question :

Que faut-il entendre par phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique ?

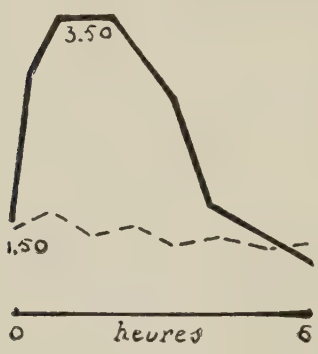
Quand, chez le sujet normal, la courbe descend au-dessous de la glycémie initiale, puis que, ultérieurement, elle y remonte et s'y stabilise, on est en droit de dire qu'il s'est produit une phase d'hypoglycémie.

Quand, chez le diabétique, la phase hyperglycémique descend lentement et rejoint asymptotiquement la valeur de départ, nous pensons être en droit de dire qu'il ne s'est pas produit d'hypoglycémie. Mais, à côté de ces cas, nous en avons rapporté d'autres, qui sont la majorité d'ailleurs, où la glycémie tombait rapidement et descendait fortement à des valeurs très au-dessous du taux de départ, sans que l'on ait pu observer ce que devenait la glycémie par la suite. Dans ces cas, est-on en droit de dire qu'il y a eu hypoglycémie ? Certains auteurs le croient. A notre avis, avec ces seuls éléments, on ne peut répondre. Le terme d'hypoglycémie post-hyperglycémique a un caractère relatif, qui se comprend par rapport au taux glycémique de départ considéré comme un taux d'équilibre.

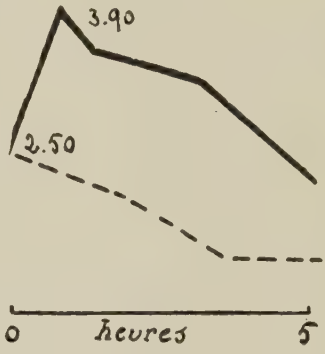
A l'état normal, et dans les conditions d'expérimentation où nous nous sommes placé (sujet à jeun depuis 12 à 15 heures; épreuve effectuée de 6 heures à 12 heures du matin),

la plupart des auteurs admettent que la glycémie est pratiquement stable.

En est-il de même chez les sujets diabétiques ? Cette question, qui fait partie de l'étude des variations spontanées de la glycémie durant le nycthémère, a fait le sujet d'assez nombreuses recherches : nous citerons en particulier celles de R. Hatlehöl [171], O. Nielsen [172], A. Vesa [173], Mauriac, Broustet et Dupin [92], Laudau, Hercenberg et Beiless [44], Rathery, Roy et Conte [174].



Courbe 58.



Courbe 59.

Courbes de tolérance au glucose (—) obtenues chez des diabétiques; et courbes évolutives spontanées de la glycémie (- - -).
(D'après Depisch et Hasenohrl.)

Ces recherches ne sont pas toutes concordantes. Dans l'ensemble, cependant, il se dégage la notion que la glycémie du diabétique n'est pas stable; le plus souvent, elle décroît dans la journée pour remonter durant la nuit. De sorte que la valeur initiale n'est pas une valeur d'équilibre; c'est une valeur passagère d'une courbe évolutive, parfois ascendante, le plus souvent descendante. Si donc la courbe de tolérance au glucose, au bout de 2 à 3 heures, atteint des taux inférieurs au taux de départ, on ne peut savoir si cette valeur est réellement au-dessus ou au-dessous du taux auquel spontanément la glycémie se serait trouvée à ce moment-là : les courbes ci-jointes (courbes 58 et 59), empruntées à Depisch et Hasenohrl [175] montrent bien cela.

Pour interpréter de telles courbes de diabétiques, il faudrait donc connaître la courbe de glycémie spontanée; par exemple, on pourrait un jour établir cette courbe chez le sujet, et le lendemain faire la courbe de tolérance au glucose : c'est ce qu'ont fait Depisch et Hasenohrl dans le travail rapporté ci-dessus. Mais est-on en droit d'assurer que la courbe évolutive de la glycémie est la même d'un jour à l'autre ? Nous ne le pensons pas; Rathery conclut de même en disant : « Chaque diabétique fait sa courbe glycémique à sa manière, et, qui plus est, il ne la fait pas constamment suivant le même type. » Cependant, nos recherches ne nous permettent pas de répondre avec certitude à cette question.

En définitive, nous ne pourrons parler d'hypoglycémie post-hyperglycémique chez un diabétique que lorsqu'il se produira une « poche hyperglycémique », la courbe remontant, puis se stabilisant à un taux d'équilibre. Cette notion, qui vient d'être précisée, se trouve développée, tout au long de nos expériences, et en particulier à propos du chien n° 42.

Malheureusement, ces conditions ne seront que rarement remplies; la majorité de nos courbes ne les comportent pas; seules, la deuxième courbe de l'observation XV et la courbe de l'observation XVI remplissent ces conditions. Et cependant, c'est dans ces conditions précises seulement que l'on pourra dire si la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique existe ou n'existe pas. Or, l'hypoglycémie post-hyperglycémique constitue la phase indispensable pour l'interprétation de la courbe : nous avons développé ce point dans le chapitre expérimental.

Interprétation.

Ces considérations rendent impossible l'interprétation des courbes du type I. Les types II et III, au contraire, peuvent s'interpréter, car ce sont des courbes complètes.

Type II. — Cette courbe répond au schéma de dysactivité fonctionnelle. La production d'une hypoglycémie post-hyperglycémique implique l'existence d'une fonction insulinienne encore active; la pente de la ligne descendante de l'hyperglycémie et l'intensité de l'hypoglycémie attestent la bonne qualité de cette réponse; le rétablissement brutal du taux d'équilibre prouve la suffisance des réserves glycogéniques et l'hyperactivité du système hormonal hyperglycémiant; dans ces conditions, le degré de l'hypoglycémie atteste l'intensité de la réponse insulinienne.

En résumé, on peut en conclure que le pancréas n'est pas en état de déficience endocrine. Cette conclusion a reçu une application clinique immédiate dans l'observation XVI : on a pensé que les accidents d'hypoglycémie présentés à 15 heures, qui ne pouvaient être attribués uniquement à l'injection d'insuline faite à 11 heures, étaient vraisemblablement dus à l'association des deux facteurs insuliniens hypoglycémiants, exogène, dont la courbe d'hypoglycémie insulinique montrait des modalités d'action, et endogène, dont la courbe de tolérance au glucose démontrait la réalité. Pour éviter cette cumulation des effets, on avança l'injection d'insuline, et, à partir de ce moment, les accidents disparurent.

Type III. — Cette courbe répond exactement au schéma d'hypoactivité fonctionnelle. On peut en déduire un état de déficience pancréatique interne. L'observation XIV, qui comporte les trois épreuves biologiques réclamées dans la partie expérimentale, permet de certifier cette conclusion en ce qui concerne ce cas particulier.

Finalement, on peut dire que les courbes type II sont celles de pancréas riches en insuline, tandis que les courbes type III sont celles de pancréas pauvres en insuline. Mais on ne peut en déduire que les premiers sont des diabètes extra-pancréatiques et les seconds des diabètes pancréatiques. Cette déduction serait erronée; le cas de l'observation XVI le démontre ; la courbe, chez une même malade,

peut, dans des conditions déterminées, prendre les deux types. Nous sommes ainsi amené à étudier la question de *la modification des courbes au cours du traitement insulinique.*

Cette modification a pu être suivie dans les trois types de courbes.

L'observation VIII fournit un exemple touchant le type I : les considérations exposées plus haut nous empêchent d'interpréter ces courbes.

Les observations XII, XIII, XIV et XV permettent de suivre les modifications en ce qui concerne les types II et III. On y voit que certaines courbes restent du type « hypoactivité fonctionnelle », tandis que d'autres s'améliorent et traduisent alors un fonctionnement insulinien convenable.

On verra dans le chapitre suivant comment on peut concevoir l'action de l'insulinothérapie sur le pancréas. Quel qu'en soit d'ailleurs le mécanisme, il ne paraît pas douteux que, sous l'influence de l'insulinothérapie, le pancréas s'enrichisse en tissu endocrine et en insuline; et, simultanément, la courbe de tolérance au glucose se modifie et traduit une décharge insulinienne réactionnelle plus forte. Transportons ces résultats dans les cas présentement étudiés : on est en droit de penser que, dans les cas de courbes type III et restant telles, il s'agit de pancréas réellement lésés organiquement, et fonctionnellement à bout. L'examen histologique a confirmé cette conclusion, en ce qui concerne l'observation XIV. Dans les cas de courbes type III se transformant en type II, on peut penser au contraire qu'il s'agit de pancréas déficients au moment considéré parce que surmenés, mais capables de réagir et de répondre à l'insulinothérapie, c'est-à-dire non organiquement lésés : il ne s'agissait que d'une déficience fonctionnelle transitoire et non organique. Et la transformation de la courbe sera d'autant plus rapide que la lésion pancréatique sera moins avancée. L'observation XV offre un exemple de cette transformation entre les courbes 1 et 2; la courbe 3 montre de nouveau un retour

au type III, et il est justement remarquable que dans l'intervalle la malade avait fait des écarts de régime et diminué les doses d'insuline, surmenant ainsi de nouveau son pancréas.

Nous sommes tenté d'aller plus loin et de dire que, dans la première éventualité, il s'agit de diabètes pancréatiques, tandis que la deuxième concerne des diabètes extra-pancréatiques. Cette hypothèse est des plus vraisemblables dans les observations XIV et XV; mais elle ne peut être étayée sur nos recherches insuffisamment nombreuses, et doit rester pour le moment encore une hypothèse de travail. D'ailleurs, au cours du chapitre VI, on verra qu'un pancréas primitivement sain peut succomber à une hyperglycémie permanente; éventualité qui se présente dans les diabètes extra-pancréatiques : à ce moment, la courbe de tolérance au glucose, par son invariabilité, signerait une déficience pancréatique organique; il est vrai qu'alors le diabète est devenu mixte, à la fois pancréatique et extra-pancréatique.

En définitive, de l'étude des courbes de tolérance au glucose effectuées au cours des diabètes sucrés, deux notions se dégagent :

1° la difficulté d'application des principes donnés par l'expérimentation; ce qui tient à l'extrême variabilité du taux glycémique chez le diabétique;

2° l'intérêt de suivre la courbe, au fur et à mesure du traitement insulinique; de cette évolution de la courbe, peuvent se déduire des indications intéressant, non l'étiologie du diabète observé, mais du moins l'état du pancréas.

CHAPITRE V

DE L'ÉTAT STRUCTURAL ET FONCTIONNEL DU PANCRÉAS APRÈS INSULINATION PROLONGÉE ET DANS LE DIABÈTE DU JEÛNE

I. — INTRODUCTION

Le fait que les courbes de tolérance au glucose, obtenues chez les diabétiques, peuvent se transformer au cours du traitement insulinique, nous a conduit à étudier l'action de l'insuline sur le pancréas et à reprendre, à la lumière de ces résultats, la question toujours débattue de son « action régénératrice » et de son « pouvoir curateur ».

Ces recherches font l'objet des chapitres V et VI.

On verra que les injections répétées d'insuline produisent un enrichissement en tissu insulaire et en insuline, et que ce même résultat est obtenu par un jeûne prolongé, alors que, au même moment, dans ce dernier cas, on observe une tolérance glucidique très diminuée qui est le substratum de cet état décrit sous le nom de « diabète du jeûne ». Il découle de ces constatations que la richesse en tissu insulaire et en insuline n'est pas forcément l'indice d'une exagération de la fonction insulinienne, et qu'*il peut y avoir hyperinsularisme et hyperinsulinisme sans hyperinsulinémie.* Cette fonction insulinienne a été explorée par l'épreuve de la tolérance au glucose; la courbe obtenue après insulinothérapie prolongée

montre que la phase hyperglycémique n'a guère été modifiée et que seule l'hypoglycémie a été augmentée; ce n'est donc pas une courbe « d'hyperactivité fonctionnelle », qui montre à la fois une diminution de l'hyperglycémie et une augmentation de l'hypoglycémie (voir p. 88, courbe 30).

Ces recherches sont divisées en deux parties :

Dans la première partie, on a étudié quel était l'état structural et fonctionnel du pancréas de chiens longtemps insulinés;

La deuxième partie est consacrée au « diabète du jeûne » et à l'étude de sa physiologie.

De ces études, on a tiré des déductions au sujet de l'action de l'insuline sur le fonctionnement du pancréas interne, qui permettent d'aborder la discussion de cette question qui fait l'objet du chapitre VI.

Mais avant d'exposer ces recherches, on a cru indispensable de rappeler tout d'abord les notions acquises sur les rapports entre les tissus acineux et insulaire du pancréas.

De sorte que ce cinquième chapitre se présente comme suit :

— Rappel des rapports histo-physiologiques existant entre les tissus exocrine et endocrine du pancréas;
— De l'état structural et fonctionnel du pancréas chez les chiens longtemps insulinés;
— De l'état structural et fonctionnel du pancréas chez les chiens ayant subi un jeûne prolongé;
— Commentaires.

II. — RAPPEL DES RAPPORTS HISTO-PHYSIOLOGIQUES EXISTANT ENTRE LES TISSUS ENDOCRINE ET EXOCRINE DU PANCREAS

Le pancréas se classe comme glande tubulo-alvéolaire ramifiée, du type séreux; son parenchyme, divisé en lobules cunéiformes par les cloisons conjonctives, renferme, dissé-

minées irrégulièrement, des plages plus claires, irrégulièrement arrondies, qui sont des îlots de Langherans. Ces îlots sont construits sur le plan des glandes endocrines du type réticulé : cordons cellulaires anastomosés enserrant dans leurs mailles des capillaires sanguins fonctionnels du type sinusoïde. Le réseau capillaire est en relation avec les formations vasculaires des lobules dont il constitue une différenciation locale. Enfin, ces îlots reçoivent des terminaisons nerveuses venant d'un réseau péri-acineux et dont une fibre excito-sécrétoire est propre à chaque cellule : ce réseau est de formation vago-sympathique. Ajoutons qu'en dehors du réseau des fibres nerveuses, il existe dans les septa interlobulaires des ganglions sympathiques : la plupart sont de constitution purement nerveuse; certains cependant contiennent à la fois des cellules sympathiques et des cellules insulaires : ce sont des complexes sympathico-insulaires de van Campenhout [176], décrits par cet auteur chez les embryons de diverses espèces, et que Simard [177] a retrouvés chez l'homme adulte. Nous avons voulu rappeler l'existence de ces formations, parce qu'elles ont fait poser la question de la « neurocrinie langheransienne ».

La cellule insulaire est une cellule à limites peu distinctes, variable de dimensions mais toujours beaucoup plus petite que les cellules acineuses; le noyau est arrondi, très inégal de volume, dense, très nettement visible, de sorte qu'au premier coup d'œil l'îlot se présente comme un amas nucléaire. Le cytoplasme est clair, bourré de fines granulations sécrétoires, peu réfringentes, difficiles à mettre en évidence.

Telles sont les deux parties constituantes du pancréas, qui, malgré leurs caractères histologiques et leur orientation fonctionnelle si différents, sont intimement mélangées l'une à l'autre.

Rapports entre les tissus endocrine et exocrine.

Nous ne rappellerons pas les notions établies d'embryologie et d'histogénèse, sur la constitution du pancréas à partir d'évaginations intestinales, et sur la différenciation successive des cellules en cellules exocrines et endocrines, celles-ci formant les îlots de Laguesse, puis les îlots de Langherans, ainsi que l'ont établi les travaux de M. Aron [178-179-180] sur les corrélations endocriniennes. Retenons seulement que, à la naissance, le pancréas ne contient plus que des îlots de Langherans, c'est-à-dire des îlots orientés vers la sécrétion d'insuline, comme il découle des observations de M. Aron, confirmées par Ramez [181] et par Lentati.

a) **Rapports de masse entre les deux tissus.**

Ces études ont surtout été effectuées dans les premières années de ce siècle, en particulier par Opie (1900) [182], Heiberg [183], Lydia Dewit (1906) [184], Swale Vincent et Thompson (1907) [185], Sauerbeck [186], et Laguesse (1893-1909) [187-188], auxquels nous empruntons les descriptions et les chiffres qui suivent.

Les îlots sont généralement assez réguliers et se rapprochent plus ou moins de la forme globuleuse ou ellipsoïde; il en existe cependant de formes très variées, en boudin ou en sablier, ou même de structure beaucoup plus tourmentée; mais ceux-ci sont bien plus rares. On peut en observer de très rapprochés les uns des autres, arrivant à se déformer par pression réciproque; ce n'est pas fréquent. Mais même dans ces cas-là, comme le fait remarquer Laguesse, ils ne se fusionnent pas et restent indépendants, séparés par une *propria* ou une pseudo-capsule un peu plus épaisse. Leur grosseur est variable, allant de 50 à 400 μ et au-dessus; ce sont les petits et les moyens qui sont les plus abondants. Ces îlots sont surtout situés au centre des lobules; bien moins fréquemment, on en a rencontré à leur périphérie. Leur nom-

bre varie de sujet à sujet. Leur répartition, suivant les diverses régions du pancréas, n'est pas homogène : deux plages voisines, et même deux lobules voisins, peuvent être d'une richesse très différente en tissu endocrine. Et surtout, chose remarquable, les îlots tendent à être beaucoup plus nombreux dans la queue de l'organe; ce n'est point une règle absolue, dit Laguesse, mais cependant habituelle. Le nombre peut être doublé, triplé et même parfois quintuplé, ou simplement à peine augmenté.

Mais de toute façon, comme l'a fait remarquer Heiberg, c'est dans cette région caudale (1/3 juxta-splénique) que le nombre varie le moins de sujet à sujet. « Aussi, dit Laguesse en confirmant les observations de Heiberg, si l'on ne peut avoir de fragments pris en divers points, c'est dans la queue surtout, chez l'homme, qu'il faudra tâcher de se les procurer. » Cependant, le mieux, ajoute-t-il, est d'examiner des coupes larges et des fragments pris autant que possible en des points très différents. Cette prédominance endocrine dans la queue de l'organe arrive à un tel degré, chez certains animaux, comme les reptiles (Tribondeau), les poissons téléostéens, le poulet, que le tissu en est presque entièrement constitué; on croirait voir une glande endocrine accolée à la glande exocrine.

Dans les tableaux établis par Heiberg opérant sur 15 pancréas humains, et comptant les îlots d'une façon aussi comparable que possible dans la tête, le corps et la queue de l'organe, nous trouvons les chiffres suivants :

Dans les 2/3 céphalo-somatiques, de 30 à 100 îlots pour une surface de 50 millimètres carrés;

Dans la partie caudale, de 100 à 150 îlots pour la même surface.

Il est arrivé à un décompte de 2 îlots par millimètre carré pour l'ensemble de la glande. Mais il y a de telles variations individuelles que l'auteur n'a même pas tenté d'établir une moyenne.

Sauerbeck arrive à une moyenne de 1 îlot par millimètre carré.

Laguesse n'a trouvé la moyenne de 2 îlots par millimètre carré que dans certaines régions; le décompte habituel était de 1 îlot par millimètre carré. Mais Laguesse reconnaît la difficulté et la contingence de telles numérations.

Signalons que Overholser a constaté que leur nombre, par rapport à la masse du pancréas, diminuait chez les animaux âgés (rat blanc).

Il en est de même chez l'homme. Dès 1893, Laguesse avait fait remarquer la plus grande richesse du pancréas en îlots chez le fœtus, mais faisons ici une réserve maintenant que nous distinguons îlots de Laguesse et îlots de Langherans; au contraire, retenons comme certaine, puisque la même objection ne peut plus être faite, la plus grande richesse du pancréas chez le nouveau-né que chez l'adulte; constatations de Laguesse confirmées par Renaut, Ssobolew, Pearce, Kuster, Opie, Schlesinger, etc.

Plus intéressant que la densité paraît être le rapport des volumes des tissus endocrine et exocrine, parce que plus représentatif.

Mesurant les aires et en déduisant les volumes, Heiberg arrive aux chiffres de 1 et 31, ce qui fait 3,22 de tissu endocrine pour 100 de tissu total. Lydia Dewit trouve, chez un homme en apparence normal, un volume de 0 cm^3 0153 de pancréas endocrine, ce qui représenterait 2 p. 100 du volume total.

Laguesse trouve un chiffre un peu plus bas : 1 cm^3 pour 100 cm^3, ce rapport étant un rapport moyen établi sur l'ensemble de la glande.

Pour nous résumer, rapportons les conclusions de Laguesse.

Cet auteur se croit autorisé à évaluer le nombre des îlots à 1 par millimètre carré, à 10 par millimètre cube, l'ensemble formant la centième partie du pancréas en volume, en prenant pour grosseur moyenne un îlot de 1/10 de millimètre de diamètre. C'est dire que, pour lui, il y aurait

déjà un degré notable d'insuffisance pancréatique endocrine quand cette quantité tombe au-dessous de 1/2 p. 100 en volume. Si, au lieu de faire les rapports en volume, on calcule les rapports en surface, toujours à partir des chiffres moyens donnés par Laguesse, on trouve : 7.854 millimètres carrés de tissu endocrine pour 1.000 millimètres carrés de tissu exocrine. En ce qui concerne la répartition des îlots, Laguesse conclut que, chez les mammifères, et particulièrement chez l'homme, il reste quelque chose de la tendance ontogénique et phylogénique qu'ont les îlots à abonder particulièrement dans la queue, mais que ce fait, dont il faut tenir le plus compte dans les évaluations, n'a pourtant rien de constant et que les différences sont moins marquées que ne tendaient à l'indiquer les premières statistiques.

Chez le chien (nous précisons les faits, car nous aurons à nous en servir plus loin), la structure d'ensemble est absolument la même (Swale Vincent); la densité et la répartition des îlots également, avec prédominance dans la région caudale (Opie et Dale).

Enfin, ce tissu insulaire ne doit pas être considéré comme invariable dans son étendue; il subit, au contraire, de fréquentes modifications, les îlots variant de nombre et de volume sous l'influence de facteurs divers intrinsèques et extrinsèques. Dans la fin du siècle dernier, et au début de celui-ci, de nombreux expérimentateurs ont étudié cette question : Lewascher (1886), Statkewisch (1894), Mankowski (1900-1901), Orru Efisio (1900), Dale (1904), Marassini (1907), Swale Vincent et Thompson (1907), etc. Leur but était de rechercher les formes de passage de tissu acineux se transformant en tissu insulaire : nous reviendrons sur ce point Par la suite, Laguesse a repris ces recherches. Un article de lui [189], paru en 1911, résume ses propres expérimentations et celles de ses devanciers : de très nombreux facteurs sont susceptibles de faire varier les îlots de Langherans; tels sont, parmi les facteurs extrinsèques : le jeûne, les régimes divers,

les injections de pilocarpine, de sécrétine, de glucose, l'ingestion d'acides ou d'alcalis, l'irritation électrique, etc. Mankowski [190] aurait observé des variations au cours même de la digestion, mais sur ce point Laguesse trouve que l'auteur « est peut-être allé un peu loin ».

En conclusion, retenons que, pour avoir des résultats comparables, il faudra se mettre dans des conditions identiques d'alimentation et de jeûne.

b) Rapports morphologiques.

Nous n'avons pas en vue, ici, les rapports proprement fonctionnels entre les deux systèmes endocrine et exocrine; nous ne nous occuperons que des rapports morphologiques, savoir si le tissu exocrine et le tissu endocrine sont simplement juxtaposés l'un à l'autre, ou si, au contraire, ces deux aspects de morphologie physiologique, histologiquement, sont interdépendants.

C'est l'importante question du « *balancement* » *de Laguesse*, théorie à laquelle s'oppose celle de la « *pérennité* » *de Diamare* [191]. Les îlots de Langherans constituent-ils un tissu propre, d'essence spécifique, *sui generis* (Diamare), ou, au contraire, ne dérivent-ils temporairement du tissu zymogène environnant que par différenciation fonctionnelle (Laguesse) ? C'est une vaste question que nous n'envisagerons pas ici dans toute son ampleur.

Ce qui sépare « pérennité » et « balancement » réside en ceci : pour Diamare, le tissu endocrine dérive bien du même tissu embryonnaire, mais il en dérive une fois pour toutes, puis vit d'une vie propre, totalement indépendante; pour Laguesse, les deux tissus sont en perpétuel échange histologique, le tissu zymogène se transformant en tissu endocrine, qui, par la suite, se retransforme en tissu zymogène. Un des arguments les plus forts de la théorie de Diamare est l'existence chez les poissons téléostéens d'une glande

purement endocrine occupant la partie caudale du pancréas et semblant nettement séparée par une capsule d'enveloppe du reste de l'organe. Mais en faveur de l'autre théorie, il existe en particulier un fait, d'une très grande valeur, qui paraît bien acquis : c'est l'existence de *formes de passage; c'est sur ce point que nous voulons nous étendre davantage, car sa connaissance est de première importance quand il s'agit de différencier histologiquement tissus endocrine et exocrine.*

Cette question a été particulièrement étudiée par Laguesse (1906-1907-1911) [187-188], par Dale (1905) [192], par Swale Vincent et Thompson (1907) [185], puis par divers auteurs dont les travaux s'échelonnent jusqu'à nos jours. Nous avons déjà vu, plus haut, des images de connexion entre les deux tissus, dans les formations nerveuses et vasculaires, qui passent de l'un à l'autre. D'autre part, on n'a pas pu mettre en évidence de véritable capsule propre isolant l'îlot du tissu zymogène environnant, et Laguesse emploie seulement le mot « propria ». Mais ces constatations sont insuffisantes.

Nous voulons rechercher et décrire les formes de passage cellulaires, c'est-à-dire, en schématisant, un cordon cellulaire s'enfonçant à la fois dans les deux tissus et dont la structure histologique tienne à la fois des deux.

Cette recherche et cette étude peuvent se faire soit sur des pancréas en fonctionnement normal, soit sur des pancréas « expérimentaux ».

Dans le premier groupe de recherches, nous rapporterons les observations suivantes :

Dans le pancréas d'un supplicié humain, Laguesse, comptant les îlots dans différents segments de l'organe, est arrivé aux chiffres suivants : 4,07 îlots dans les fragments adhérents au duodénum; 3,06 dans des fragments adhérents au pylore; 3,50 dans des fragments situés entre 5 et 10 centimètres de l'extrémité splénique, ce qui fait une moyenne, d'après les calculs de l'auteur, de 0,88 îlot par millimètre

carré de tissu pancréatique. Mais, ajoute-t-il, *ce chiffre doit être porté à* 1,03 *si l'on compte les formes douteuses et de transition.* Ces formes de transition ont été vues également par de nombreux auteurs et ont été bien étudiées et décrites par Sw. Vincent et Thompson, dont nous ne pourrons mieux faire parfois que de transcrire littéralement certaines descriptions. Etudiant le pancréas du chien normal, ils rappellent tout d'abord les différences morphologiques fondamentales qui différencient le tissu endocrine du tissu exocrine; protoplasme plus clair et plus finement granuleux; limites cellulaires peu nettes; cellules plus petites (12 μ au plus); noyau très visible, relativement gros (5 μ), mais plus petit que celui des cellules acineuses (7 à 8 μ); cordons cellulaires plus étroits (17 à 25 μ) contre (25 à 50 μ), et, en général, monocellulaires. Ces caractères, le plus souvent, permettent de circonscrire assez nettement un îlot. Mais il n'en est pas partout ainsi; voici quelques descriptions faites par les auteurs à ce sujet: « Dans certaines régions, l'agencement des cellules Langheransiennes s'est fait comme si les alvéoles diminuaient de diamètre, chaque cellule devenant plus petite, les noyaux rapprochés les uns des autres, la lumière close et les grains de zymogène disparus...

» Fréquemment, une transformation nette d'alvéoles est indiquée par la présence d'une double rangée de noyaux dans les cordons cellulaires endocrines, ce qui fait penser que l'on est en présence de tubes acineux modifiés... Dans bien des îlots, même parmi les îlots volumieux, il est parfois difficile d'assigner des limites bien définies; car beaucoup de cellules des cordons insulaires sont en continuation directe avec les tubes sécréteurs; il est des passages où le cordon cellulaire est en partie « tube sécréteur » et en une autre partie « cordon insulaire ». Il peut n'y avoir aucun changement brusque entre la cellule de l'acinus à grains zymogène et la cellule insulaire yaline et finement granuleuse. Très fréquemment, le tissu zymogène s'estompe progressivement en tissu plus clair des îlots... On peut trou-

ver toutes les transitions entre les cellules alvéolaires les plus fortement granuleuses et les cellules insulaires les plus claires... On rencontre parfois des îles de tissu zymogène environné par un « îlot ». Ces îles paraissent être en train de se transformer en tissu insulaire, ou représenter des étapes de reconstruction du tissu zymogène. »

Chez le cobaye, Sw. Vincent et Thompson décrivent également des formes de passage analogues; chez le pigeon, cette structure intermédiaire est encore plus frappante.

Dans une deuxième série d'expériences, ces auteurs, se basant sur des recherches antérieures, ont soumis leurs animaux à différentes conditions, dans le but de provoquer des modifications structurales de leur pancréas et dans l'espoir de voir apparaître de plus nombreuses formes de passage.

Ils reprirent les expériences de Statkewisch, qui avait observé une augmentation des îlots sous l'effet du jeûne et l'avait rapportée à une différenciation du tissu exocrine; ils confirmèrent en tous points ces résultats; mais, pour le moment, cantonnons-nous aux formes de transition. Un des aspects les plus significatifs dans les vastes îlots des pancréas inanitiés est la nette apparence de structure alvéolaire. « Il ne peut pas y avoir de doute, pensons-nous, que ces îlots ont bien été formés par une transformation des alvéoles sécréteurs. On peut voir les cordons compacts des îlots, par-ci par-là, se fondre en tubes sécréteurs...

» On peut dire que, dans ces vastes îlots d'inanition, les images de transition, entre les deux formes de tissu, sont presque de règle, et que cela est plus apparent que dans la glande normale... La plus grande jeunesse de ces îlots doit expliquer la moindre divergence d'aspect d'avec le tissu zymogène original, que dans le pancréas normal. » Et, plus loin, les auteurs répondent à la seule objection qui puisse être faite : « Ces aspects de transition ne peuvent être considérés comme contingents; aucune circonstance dépendant de l'obliquité de section, d'un accident de coloration ou d'une faute de fixation ne peut être valablement alléguée comme

cause de ces aspects. » Enfin, les auteurs terminent par une véritable profession de foi. Devant l'abondance et la netteté des formes de passage observées, ils confessent que, partis dans leurs recherches avec l'idée préconçue que les îlots constituaient un tissu *sui generis*, ils ont été obligés « d'admettre que de vastes plages de tissu zymogène s'étaient transformées en un tissu identique à celui des îlots de Langherans ».

Ces descriptions ont trait au pancréas du chien. Le phénomène existe chez tous les mamifères, moins marqué chez le chat. Chez les oiseaux, au contraire, il est beaucoup plus marqué.

Dans une seconde série d'expériences, Sw. Vincent et Thompson, reprenant les travaux de Dale, ont étudié les modifications structurales du pancréas des mammifères sous l'effet de « l'épuisement »; c'est-à-dire qu'ils provoquaient une sécrétion intense et prolongée de l'organe par injections répétées de sécrétine de Bayliss et Starling. Comme après l'inanition, ils trouvèrent une augmentation du nombre et de l'étendue des îlots et, corrélativement, l'apparition de nombreuses formes de passage de mêmes caractères que précédemment.

Dans une troisième série d'expériences, reprenant les travaux de Laguesse et de Dale, les auteurs ont cherché à produire le phénomène inverse, c'est-à-dire la reconstruction du tissu zymogène à partir des îlots qui venaient de se former. Ils pensent y être arrivés, car ils ont observé des images qui « ne laissent pas de doute » chez des chiens qui, ayant subi un jeûne durant un premier temps, ont la possibilité de se nourrir par la suite.

Enfin, signalons que Swale Vincent et Thompson décrivent tout au long de leurs travaux une troisième sorte de tissu pancréatique, surtout abondant chez les oiseaux, les reptiles et les amphibiens : c'est le *tissu « bathychrome »*, qu'ils isolent à côté du tissu zymogène ou exocrine, et du *tissu « leptochrome »* ou endocrine. Ce tissu est représenté,

disent-ils, soit par des cellules isolées, disséminées dans la masse pancréatique, soit par des amas cellulaires. Leur caractère primordial serait de se colorer très fortement par les réactifs les plus ordinaires, et plus spécialement après une fixation au liquide de Flemming. Nous ne croyons pas devoir faire état de ce tissu, car cette description n'a jamais été confirmée ultérieurement par aucun auteur. Swale Vincent et Thompson eux-mêmes, d'ailleurs, dans un addendum à leur travail, reviennent sur leur impression première et pensent plutôt qu'il ne s'agissait que d'un artefact, d'un aspect fictif dû à une circonstance surajoutée, telle que, par exemple, l'action irrégulière ou inégale du fixateur ou du colorant; ou bien, il s'agirait d'une variété de tissu zymogène, de cellules acineuses, par exemple, surchargées de grains de sécrétion. De toute façon, il ne s'agit pas d'un troisième tissu fonctionnel.

Ces résultats sont en concordance avec les premiers travaux de Laguesse, étudiant soit des pancréas normaux de l'homme adulte, soit des pancréas d'animaux soumis à des expériences analogues aux précédentes. Pour lui aussi, les formes de transition ne font pas de doute. Dans un travail postérieur, il met cependant en garde contre certaines erreurs possibles d'interprétation : « En résumé, nous avons rencontré ici le tissu intermédiaire signalé ailleurs par nous-même, puis par Dale, mais jamais en aussi larges plages que l'a vu cet auteur. Comme on peut facilement confondre cette modification avec d'autres, il importera d'être très réservé sur ce point. » Cet avertissement, venant du promoteur même de la théorie, montre bien la sagesse de l'auteur et doit, plus particulièrement, être retenu.

De plus, tant chez l'homme normal que chez l'animal normal ou en expériences, Laguesse a décrit d'autres formes de passage entre les îlots de Langherans et les canaux sécréteurs. Ces constatations ont été confirmées ultérieurement par maints auteurs, dont Florentin et Watrin, qui, en 1931, écrivent : « Tous les éléments entrant dans la constitution

de l'architecture exocrine terminale du pancréas (cellules acineuses, cellules centro-acineuses, passages de Boll) sont susceptibles de conserver des potentialités identiques vis-à-vis de la formation des îlots endocrines. »

Mais Laguesse a confirmé une autre constatation de Dale. Cet auteur avait noté, parfois, la transformation de portion de la glande, non pas en îlots absolument nets, mais en *tissu se rapprochant du tissu d'îlots par certains caractères*. En 1902, expérimentant chez la couleuvre par injections de glucose, Laguesse avait noté, en dehors de l'augmentation des îlots, certaines plages de tissu ayant cet aspect. Chez le pigeon soumis au jeûne, il a également retrouvé de ces plages mal limitées, où les acini sont plus ou moins fusionnés en une masse de petites cellules serrées, polygonales, claires, dont une seulement, de place en place, contient du zymogène. Le protoplasme clair, non basophile, paraît finement vacuolisé. De cet aspect, Laguesse conclut avec prudence : « Ces portions sont peut-être des amas cellulaires ayant adopté plus ou moins la sécrétion interne sans avoir le temps de prendre la forme insulaire, mais il y a de fortes chances encore pour que ce soit simplement des portions de tissu exocrine en voie d'atrophie. » Dans ces dernières études, il n'est pas question du chien.

L'existence de ces formes de passage a été retrouvée par tous les auteurs qui ont observé des pancréas; elles existent dans les pancréas d'individus à l'état normal; elles sont surtout nombreuses et nettes dans des pancréas d'individus soumis à divers facteurs produisant une modification de la structure histologique de l'organe, dans le sens de l'augmentation du tissu endocrine le plus souvent : jeûne (Statkewisch [193], Swale Vincent et Thompson, Mankowski [190], Laguesse [189], Dale [192], Florentin et Watrin), injections de sécrétine (Dale, Swale Vincent et Thompson), injections d'extraits thyroïdiens (Farraut, Florentin et Watrin), injections d'insuline (Muggia, Collin), etc. Nous ne résumerons pas ces travaux; ils ne font que confirmer les observations *princeps* que nous venons d'exposer.

Avant de terminer cette étude, il est une dernière question que nous devons aborder : c'est celle des cellules A et B des îlots de Langherans, car elle montre l'intrication constitutionnelle endocrine-exocrine, non seulement dans la morphologie d'ensemble de l'îlot ou même de la cellule, mais jusque dans la constitution intime du protoplasme. Ces cellules ont été signalées et décrites par Lane [194] chez le cobaye, chez lequel il signale :

1° des éléments du type A plus rares, plus grands, qui, après fixation par l'alcool, le formol, etc., et coloration par la gentiane neutre de Bensley, apparaissent, à l'exclusion de tous les autres, remplis de petits grains violets;

2° des éléments du type B, plus petits, représentant la majorité des cellules endocrines, qui restent jaunes dans les préparations précédentes, et qui, au contraire, à l'exclusion des premiers, sont criblés de petits grains violets après fixation par le sublimé aqueux saturé ou les mélanges de chrome et de sublimé.

Les grains A disparaissent en présence de l'acide acétique, les grains B en présence de l'alcool et aussi du même acide. Les réactions de ces deux sortes de grains sont différentes de celles du zymogène. Lane en conclut que l'îlot a pour fonction de produire deux substances chimiquement différentes entre elles et différentes du zymogène. Pour bien comprendre cette question, il nous paraît utile de rapporter ici les constatations fondamentales de Laguesse sur le matériel de sécrétion des cellules endocrines pancréatiques : « Il nous paraît, dit-il, accumulé sous deux formes : 1° sous l'aspect de fines vacuoles d'une substance légèrement colorable dans certaines conditions (liqueur de Flemming, safranine), et qui paraît comme gommeuse; 2° sous l'aspect de tous petits grains contenus dans les points nodaux du réseau cytoplasmique alvéolaire. Les grains semblent être en voie de différenciation et correspondent aux petits grains non mûrs que nous avons décrits chez les reptiles, les vacuoles correspondant très probablement aux gros grains mûrs...

» Nous nous sommes demandé si la cellule d'îlot élabore son matériel de sécrétion ou si elle le reçoit tout formé de la cellule acineuse qui la précède, n'ayant qu'à le remanier... »

Peut-être ces constatations de Laguesse sont-elles très proches des constatations de Lane et expliquent-elles ces observations faites chez certains animaux et avec des techniques spéciales. Il est à remarquer que la question des cellules A et B des îlots de Langherans ne paraît pas être prise en grande considération par les histologistes actuels, sauf de la part de certains anatomo-pathologistes à propos des adénomes langheransiens. Aussi, la conclusion de Laguesse à ce sujet nous paraît-elle sage, qui dit : « Quant aux deux sortes de grains décrits par Lane, nous n'y pouvons guère voir que deux états successifs du matériel de sécrétion plus ou moins analogues à nos grains et à nos vacuoles. » Un peu plus loin, Laguesse pense que ces diverses images, proches parentes d'ailleurs de celles observées par Vincent et Thompson, et décrites par eux sous les noms de « tissu bathychrome » et de « tissu leptochrome », sont dues à l'action des colorants, ne représentant pas des tissus d'essence ou de fonctions différentes, mais des stades fonctionnels successifs.

III. — DE L'ETAT STRUCTURAL ET FONCTIONNEL DU PANCREAS CHEZ LES CHIENS LONGTEMPS INSULINES

A. — *Etat actuel de la question.*

Un certain nombre d'auteurs ont recherché quelle était l'action des injections d'insuline sur le pancréas.

Muggia [193], le premier, semble-t-il, signale, en 1924, que, chez les animaux rendus hypoglycémiques par des injections d'insuline, on observait des îlots de Langherans plus nombreux et plus volumineux que normalement, en même temps que des altérations des acini, tandis que chez des ani-

maux rendus hyperglycémiques par des injections sucrées, on trouvait des îlots plus petits et plus rares, avec un parenchyme acineux homogène et non granuleux.

En 1927, Igura [196] recherche les modifications produites dans les glandes endocrines par les injections d'insuline; nous n'avons pu prendre connaissance de ces travaux.

Shereschewsky et Moguilnitzky [197], en 1928, étudiant les effets d'injections massives d'insuline sur le système endocrinien, ne s'attachent guère au pancréas dans lequel ils notent simplement un état congestif surtout marqué au voisinage des îlots de Langherans, sans lésions du parenchyme pancréatique.

Dans leur travail paru en 1929 sur « l'action comparée de l'insuline et de la thyroxine sur les glandes endocrines », Watrin et Florentin [198] passent sous silence l'action de l'insuline sur le pancréas.

En 1930, Franco [199] publiait le premier travail important sur ce sujet. Il s'est astreint à donner de petites doses aux animaux d'expérience, une hypoglycémie aiguë provoquée par une dose élevée d'insuline étant contraire à l'ordre normal de la sécrétion endocrine du pancréas. Il a employé 3 chiens pesant chacun 15 kilos. Il leur a administré, un jour sur deux, pendant une période de 15 jours, 10 unités d'insuline, l'animal étant à jeun depuis 16 heures. Après ces 15 jours, repos de 5 jours. Puis, un jour sur deux l'animal, à jeun depuis 16 heures, reçoit 20 unités d'insuline pendant 15 jours. 5 jours de repos, puis administration de 20 unités d'insuline pendant 15 jours, en périodes alternées comme auparavant. Avec un tel traitement, 2 chiens ont résisté jusqu'au début du 4e mois. Le n° 3 a été sacrifié au début du 3e mois.

Tous les organes ont été prélevés et examinés. Nous ne relevons ici que ce qui a trait au pancréas.

Chez les deux premiers chiens, morts au début du 4e mois, Franco a noté :

— une hypertrophie du parenchyme glandulaire, très

accentuée au niveau des îlots de Langherans, et une hypertrophie scléreuse dans le stroma conjonctif.

Et, chez le chien sacrifié au 3e mois :

— une hypertrophie et une hyperplasie nettes; une hypersécrétion de la zone glandulaire, une hyperémie accentuée; dans l'ensemble, les troma conjonctif est normal. Les cellules acineuses sont volumineuses. Il y a une hyperplasie des îlots de Langherans. L'appareil conjonctivo-vasculaire est très dilaté; les canaux sont remplis de sang.

Et voici les conclusions de Franco envisageant le phénomène dans son ensemble :

1° Les injections de doses appropriées d'insuline déterminent chez le chien des modifications du foie, des reins, de la rate et des principales glandes endocrines;

2° Pendant une première période, les modifications des différents organes, en particulier les organes glandulaires, consistent en des phénomènes d'hyperplasie et d'hyperfonction; puis, dans une seconde période, ces phénomènes sont remplacés par des processus de dégénérescence et d'hypofonction, avec régression du cytoplasme parenchymateux.

3° La participation des îlots de Langherans reste le point le plus important des modifications histologiques.

En 1931, Colin, Drouet, Watrin et Florentin [200] étudiaient « l'action histo-physiologique de l'hypoglycémie insulinique sur les glandes endocrines ». Ces auteurs ont opéré chez le cobaye et procédé de deux façons différentes :

— ou bien injection unique et massive d'insuline, tuant le coyabe : par exemple, 5 unités intra-cardiaques, puis, une heure après, 15 unités intra-péritonéales; la mort survient quatre heures après la deuxième injection;

— ou bien injections faibles mais répétées : 1/4 unité par kilo et par jour, les injections étant répétées pendant 2, 4, 8, 16, 26 jours, suivant les lots.

Voici quelles ont été leurs observations en ce qui concerne le pancréas :

— aucune modification à la suite des injections uniques et massives;

— modifications très nettes, au contraire, à la suite des injections faibles mais répétées, à partir de 16 à 26 injections. Ils ont trouvé une hypertrophie du tissu endocrine; les îlots sont plus nombreux et plus volumineux, empiétant sur le parenchyme exocrine; il se produit une néoformation d'îlots minuscules aux dépens des acini exocrines et même une transformation langheransienne diffuse de certains éléments acineux. « On a l'impression, disent-ils, d'une glande en voie de remaniement. »

Les auteurs font suivre ces constatations de considérations sur le mécanisme producteur, dans lesquelles nous n'entrerons pas pour le moment.

En 1932, L. Aubertin et Mollaret [201], injectant journellement des doses faibles d'insuline à de jeunes chiens, trouvent, à l'autopsie, une augmentation des îlots de Langherans.

En 1935, Picard [202] a observé que l'injection quotidienne de 1/4 d'unité par kilo à un cobaye produisait, au bout de 8 jours, une augmentation du nombre et du volume des îlots.

Junkin et Roberts [203], en 1931-1932, ont apporté une note discordante dans ces résultats. Mesurant l'activité mitosique des îlots de Langherans chez des animaux traités par l'insuline et chez des animaux témoins, en comptant le nombre de mitoses observées, ces auteurs arrivent à la conclusion que « le traitement insulinique inhibe l'activité proliférante des cellules des îlots ». A vrai dire, ce résultat ne s'oppose pas forcément aux observations précédentes, car l'on sait bien que la genèse langheransienne, si elle peut se faire en partie par division mitotique, se produit aussi par « endocytogénèse » [202] et surtout par transformation acino-insulaire. Donc, si tant est que ce dénombrement de mitoses ait une valeur réelle, l'observation de Junkin et Roberts n'infirme pas les constatations antérieures.

Telles sont les observations que nous avons pu recueillir dans la littérature quant à l'action de l'insuline sur l'histo-

logie du pancréas. De leur étude, il apparaît que les *injections faibles et répétées d'insuline produisent une augmentation des îlots de Langherans, qui apparaît quelques jours après le début du traitement.*

Peut-on se fonder sur cette hypertrophie du pancréas endocrine pour conclure à un hyperfonctionnement de la sécrétion interne ? On ne peut l'affirmer, et tout à fait sages sont les remarques de Collin et de ses collaborateurs à ce sujet :

« L'activité du pancréas endocrine ne peut être histologiquement appréciée que par l'abondance et le volume des îlots de Langherans. Remarquons toutefois que nous ne savons pas reconnaître les véritables signes du fonctionnement langheransien. Nos observations sont par conséquent tout approximatives et ne font cas que de réactions morphologiques non contrôlées physiologiquement. »

C'est sur ce problème bien déterminé que nous avons essayé ici d'apporter une contribution personnelle basée sur des contrôles histologiques et physiologiques simultanés.

B. — *Recherches personnelles.*

a) Exposé de l'expérimentation.

Ces expériences ont porté sur 5 chiens : n^{os} 1, 2, 3, 4, 37, dont les observations sont rapportées ci-dessous. Les conditions d'expérimentation étaient les suivantes : injection biquotidienne de 5 unités d'insuline, quelques minutes avant une soupe comprenant 150 grammes de pain et 150 grammes de viande.

Chien n° 1.

Chienne loup de 16 kilos.

I. — Protocole des expériences.

1° Expérimentation débutant le 1er février 1934. Pendant 8 jours, le chien est mis à la nourriture standard. A ce moment, on peut le considérer comme pratiquement en équilibre alimentaire. On

pratique alors deux épreuves de tolérance au glucose, le 7 et le 10 février.

2° Le 24 février, on opère le chien sous anesthésie au chloralose. On prélève deux fragments pancréatiques (tête et queue). Au bout de 6 jours, le chien est remis au régime normal.

3° Le 3 mars, on commence les injections biquotidiennes d'insuline, suivant la technique déjà exposée. On continuera jusqu'au 24 juillet (143 jours). Durant cette période, les incidents suivants doivent être notés : du 18 au 24 avril, du 8 au 11 juin, du 7 au 9 juillet, le chien ne mangeait plus entièrement sa soupe et paraissait triste; on le mettait alors à la soupe au lait et on supprimait l'insuline; au bout de 2 à 3 jours, en général, tout rentrait dans l'ordre, et on pouvait reprendre l'insuline. Le 20 avril, alors que, depuis 2 jours, le chien laissait une partie de sa soupe et que l'on n'avait pas supprimé l'insuline, il se produisit des convulsions hypoglycémiques à l'injection de midi.

4° A partir du 29 juin, soit 118 jours après le début des injections d'insuline, on pratique de nouvelles épreuves de tolérance au glucose les 29 juin, 12 juillet et 19 juillet.

5° Le 24 juillet 1934, on sacrifie le chien; on prélève aussitôt des fragments des divers organes, et en particulier du pancréas dans ses portions céphalique et caudale. Le pancréas est broyé et plongé dans de l'acétone et expédié aux fins du dosage de l'insuline.

II. — Résultats.

1° *L'état général.* — Mis à part les incidents signalés plus haut, le chien eut toujours un bon état général. Son poids, de 16 kilos le 27 février, passa à 17 kilos le 10 avril, 16 kilos le 9 mai, 18 kg. 580 le 11 juin, 19 kg. 300 le 10 juillet, 18 kg. le 20 juillet.

2° *Autopsie.* — Poids du chien, 18 kg. 960. Macroscopiquement, rien à signaler; foie, 381 grammes; rapport du poids du foie (en grammes) au poids du chien (en kilos), 20,09; pancréas, 32 grammes; rapport du pancréas au chien, 1,57; surrénales, 0 g. 950 à gauche et 1 g. 150 à droite; thyroïdes, 0 g. 555 à gauche et 0 g. 650 à droite.

3° *Dosage de l'insuline pancréatique.* — Quantité absolue d'insuline : 8,5 unités, soit 280 unités par kilo de pancréas, ou 0,447 unité par kilo du chien.

4° *Relevés histologiques :*

Avant le traitement : Tête, 0,465; queue, 6,523.

Après le traitement : Tête, 12,525.

Chien n° 2.

Chien de 22 kilos.

I. — Protocole des expériences.

1° Expérimentation débutant le 1er février 1934. Après 8 jours de nourriture standard, on effectue une épreuve de tolérance au glucose le 8 février.

2° Le 3 mars, on opère le chien sous anesthésie mixte (chloralose-chloroforme); on prélève deux fragments pancréatiques (tête et queue). Opération et suites opératoires sans incident.

3° Le 7 mars 1934, on commence les injections biquotidiennes d'insuline suivant la technique exposée d'autre part. Elles seront continuées jusqu'au 6 juin (91 jours). Durant cette période, des incidents de même allure que ceux décrits pour le chien n° 1 ont été notés : du 25 au 27 avril, du 1er au 3 juin; le 3 juin, les injections d'insuline sont reprises, et on ne note rien de particulier les jours suivants. Le 7 juin, à 8 h. 30 du matin, le garçon de laboratoire trouve le chien dans le coma, refroidi, sans convulsion. On lui injecte aussitôt 40 cm3 de sérum glucosé hypertonique dans les veines et 120 cm3 de sérum glucosé isotonique sous la peau. A 10 heures, le chien présente quelques secousses musculaires. A 10 h. 30, il est toujours dans le coma et présente d'incessantes contractions musculaires. On lui injecte : 5 cm3 d'huile camphrée; 1/2 mmg. d'adrénaline intra-musculaire, 40 cm3 de sérum glucosé isotonique sous-cutané. A 12 heures, les secousses musculaires ont diminué, mais le chien est toujours dans le coma. La glycémie est alors de 0 g. 54 p. 1.000. Démuni de sérum glucosé hypertonique, nous n'avons pu lui injecter que 120 cm3 de sérum isotonique sous la peau; et, à 13 h. 30, de nouveau, 1/2 milligramme d'adrénaline et 100 cm3 de sérum glucosé isotonique. A 19 heures, le chien est toujours dans le même état; on injecte 20 cm3 de sérum glucosé hypertonique dans la veine. A 24 heures, de nouveau, 20 cm3 de sérum glucosé hypertonique. Le lendemain, 8 juin, à 8 heures du matin, le chien est trouvé mort et encore chaud. Dans l'espace de 15 heures, ce chien avait reçu : 42 grammes de glucose dans la veine et 26 grammes sous la peau.

II. — Résultats.

1° *Etat général.* — Le poids est passé de 21 kg. 800 le 8 février à 23 kg. 200 le 3 mars (début des injections d'insuline) et à 24 kg. 200 le 9 mai après 2 mois de traitement insulinique. Son

état général se maintient encore très bon jusqu'au début de juin, où apparurent les signes de fatigue et d'anorexie que nous avons signalés plus haut. En 8 jours, le chien maigrit alors notablement et, à l'autopsie, le 8 juin, il ne pesait plus que 21 kilos.

2° *Autopsie.* — Macroscopiquement, nous n'avons rien trouvé de notable. Relevons seulement que la vessie était distendue par de l'urine qui contenait 12 grammes de glucose par litre et pas d'acétone.

Foie, 715 grammes; rapport du poids du foie au poids du chien, 34; pancréas, 42 g. 78; rapport au poids du chien, 2,03; reins, 97 grammes chacun; rate, 42 grammes.

3° *Dosage de l'insuline pancréatique.* — Quantité absolue, 10,48 unités, soit 245 unités par kilo de pancréas, ou 0,499 unité par kilo de chien.

4° *Relevés histologiques :*

Avant le traitement : Tête, 1.509; queue, 16.969.

Après le traitement : Tête, 11.109; queue, 17.043.

Chien n° 3.

Chien de 20 kilos.

I. — Protocole des expériences.

1° Expérimentation débutant le 24 avril 1934, après 8 jours de nourriture standard. On effectue trois épreuves de tolérance au glucose les 24 avril et 11 mai.

2° Le 14 juin, intervention sous anesthésie mixte chloralose-chloroforme. On prélève deux fragments pancréatiques (tête et queue). Opération et suites sans incident.

3° Le 19 juin, on commence les injections biquotidiennes, suivant la technique exposée d'autre part. On les continuera jusqu'au 7 novembre (141 jours). Durant cette période, des manifestations analogues à celles décrites pour les chiens 1 et 2 ont été notées du 19 au 20 juillet et du 24 au 26 octobre.

4° A partir du mois d'octobre, on pratique de nouveau des épreuves de tolérance au glucose, les 12, 16, 20 octobre.

5° Le 7 novembre 1934, après 141 jours de traitement, on sacrifie le chien.

II. — Résultats.

1° *Etat général.* — Poids, 19 kg. 900 le 24 avril, à son arrivée au laboratoire; 21 kg. 200 le 19 juin, au début des injections d'insu

line; 23 kg. 460 après 1 mois de traitement; 24 kilos le 24 octobre, après 4 mois de traitement; 23 kilos le 7 novembre.

2° *Autopsie.* — Macroscopiquement, rien de notable. Foie, 475 grammes; rapport au poids du chien, 20,65; pancréas, 41 g. 8; rapport au poids du chien, 1,817; surrénales, 1 g. 250 à droite, 1 g. 690 à gauche; thyroïdes, 0 g. 900 chacune; rate, 53 grammes; reins, 47 grammes à droite et 43 grammes à gauche.

3° *Dosages :*

a) *De l'insuline pancréatique.* — Quantité obsolue : 10,65 unités, soit 255 unités par kilo de pancréas, ou 0,463 unité par kilo de chien;

b) *Du glycogène.* — Dans le foie : 4 g. 374 p. 100; dans le muscle : 1 g. 431 p. 100.

4° *Relevés histologiques :*

Avant le traitement : Tête, —; queue, —.

Après le traitement : Tête, 5.039; queue, 15.483.

Chien n° 4.

Chienne de 22 kilos.

I. — Protocole des expériences.

1° Expérimentation commencée le 27 avril 1934, après 8 jours de nourriture standard. On pratique des épreuves de tolérance au glucose, les 27 avril, 8 et 15 mai.

2° Le 31 mai, le chien est opéré sous anesthésie au chloralose. On prélève deux fragments pancréatiques (tête et queue). Opération et suites sans incident.

3° Le 11 juin 1934, on commence le traitement insulinique, suivant la technique habituelle. Il sera poursuivi jusqu'au 22 juillet 1935, date à laquelle le chien est sacrifié (406 jours de traitement).

4° Des épreuves de tolérance au glucose sont de nouveau effectuées à des dates échelonnées : 27 octobre, 13 décembre 1934, 30 avril et 18 juillet 1935.

II. — Résultats.

1° *Etat général.* — L'état général fut toujours très bon. Courbe du poids, 22 kilos au début (27 avril 1934); 25 kg. 800 le 17 juillet, 25 kg. 400 le 7 novembre, 26 kg. 700 le 10 décembre, 28 kg. 800 le 5 février 1935, 30 kilos le 12 avril, 29 kg. 600 le 22 juillet. A signaler des malaises passagers, analogues à ceux décrits pour le

chien n° 1, aux dates suivantes : du 17 au 19 juillet 1934, du 22 au 24 octobre, du 10 au 19 novembre, du 25 février au 12 mars 1935, du 20 au 25 avril, le 6 mai, du 2 au 6 juillet.

2° *Autopsie.* — Surcharge adipeuse généralisée.

Poids total du chien, 29 kg. 900; foie, 550 grammes; rapport au poids du chien, 18,39; pancréas, 43 g. 5; rapport du poids du chien, 1,454; rate, 95 grammes; reins, 60 grammes chacun. Des fragments des divers organes sont prélevés pour examens histologiques.

3° *Dosages :*

a) *Insuline pancréatique.* — Quantité absolue d'insuline : 13 unités pour un pancréas de 43 g. 5 de poids total, soit donc 300 unités par kilo de pancréas, ou 0,433 unité par kilo de chien.

b) *Pas d'insuline dans la rate et le muscle.*

c) *Glycogène*, 2 g. 981 p. 100 dans le foie; 1 g. 514 p. 100 dans le muscle.

d) *Constituants humoraux.* — Les dosages suivants ont été effectués 4 jours avant la mort, dans le sang : urée, 0 g. 28; calcium, 120 milligrammes; acides gras totaux, 4 g. 84; phosphore lipoïdique, 104 milligrammes; cholestérol total, 1 g. 79; cholestérol libre, 1 g. 53.

Chien n° 37.

Chien de 10 kg. 500.

Mis au régime standard du 1er au 6 août 1935. Hyperglycémie alimentaire le 6 août 1935. Le 8 août, intervention sous anesthésie au chloroforme, et prélèvement de fragments pancréatiques (tête et queue). A partir du 26 août, le chien est soumis au traitement insulinique, suivant la technique habituelle. Le 28 septembre, après 32 jours de traitement, on effectue une hyperglycémie alimentaire.

Relevés histologiques. — Ils n'ont pu être effectués, le chien étant encore en traitement.

Résumé de l'expérimentation. — Dans les conditions expérimentales exposées ci-dessus, 5 chiens ont été traités pendant un temps variant de 32 à 395 jours. Les recherches ont porté à la fois sur l'état histologique du pancréas, sur leur teneur en insuline et sur leur état fonctionnel apprécié par l'épreuve de la tolérance au glucose.

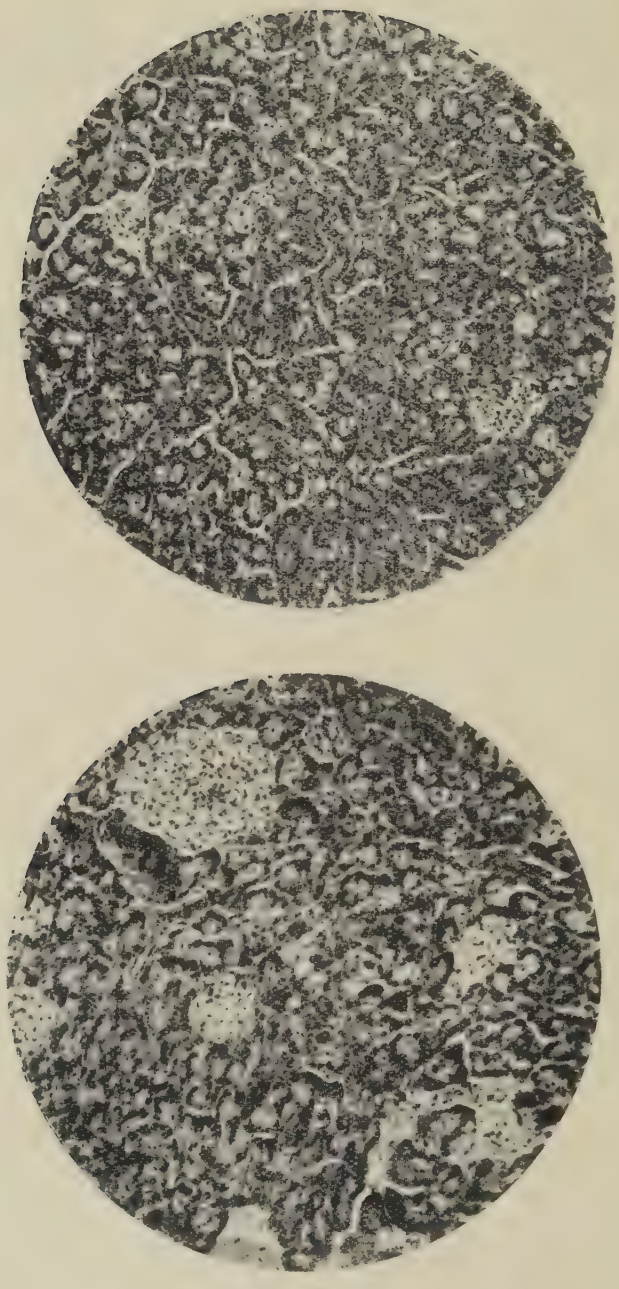


FIG. 1. — Aspect microscopique de la tête du pancréas du chien n° 2, avant et après trois mois d'insulinisation (grossissement : 130).

b) **Résultats.**

1° Etat général des chiens;
2° Modifications structurales des pancréas;
3° Teneur en insuline des pancréas;
4° Etat fonctionnel des pancréas.

1° ***Etat général des chiens.***

Tous les chiens ont engraissé durant le traitement. Le chien n° 4 était même véritablement obèse. Mais nous avons noté de pareils engraissements chez des chiens normaux vivant au repos depuis plusieurs semaines dans le laboratoire.

Les chiens n^{os} 1, 2, 3, 4, ont présenté de temps à autre des périodes d'apathie et de perte de l'appétit, apparaissant au bout de 1 mois 1/2 environ de traitement, puis se répétant par la suite de temps à autre. Leur durée était de 1 à 3 jours en moyenne. Pendant ces moments, on donnait une soupe au lait et on supprimait l'insuline. La glycémie n'a pas été dosée pendant ces périodes, mais nous rappellerons que c'est à une de ces périodes que le chien n° 2 est mort en hypoglycémie.

2° ***Modifications structurales du pancréas.***

Elles n'ont pu être étudiées que chez les 4 premiers chiens.

— *Macroscopiquement*, nous n'avons rien remarqué de notable en ce qui concerne le pancréas : son poids était de 32 grammes pour le chien n° 1, qui pesait 18 kg. 960; de 42 g. 78 pour le chien n° 2, qui pesait 21 kilos; 41 g. 80 pour le chien n° 3, qui pesait 23 kilos; 43 g. 50 pour le chien n° 4, qui pesait 29 kg. 900.

Le rapport du poids de ce pancréas en grammes au poids du chien en kilos était donc de 1,750 pour le n° 1; 2, pour le n° 2; 1,817, pour le n° 3; 1,454, pour le n° 4.

Ces quatre rapports sont dans les limites normales, puis-

que, chez les 6 chiens normaux, nous avons trouvé : 1,700 (chien n° 5); 1,750 (chien n° 7); 1,829 (chien n° 20); 2,280 (chien n° 45); 1,190 (chien n° 46); 2,092 (chien n° 48).

De ceci on peut conclure qu'il s'est produit une augmentation du poids du pancréas proportionnelle à l'engraissement général du chien.

— *Microscopiquement*, nous avons observé des modifications nettes et constantes.

Etude morphologique.

α. *Le tissu insulaire normal.* — Après traitement, on a toujours constaté sur les coupes une augmentation du nombre de la surface des îlots.

La première de ces modifications se traduit d'une part par une augmentation des îlots entièrement différenciés et de volume normal ou à peu près normal, et, d'autre part, par la production de multiples « points insulaires », visibles aux forts grossissements et reconnaissables aux caractères habituels des cellules langheransiennes.

La seconde modification concerne les variations de surface des îlots; normalement, les îlots sont de grandeur dite « moyenne » ou « petite » (50 à 200 μ, Laguesse); dans les pancréas de nos animaux longtemps insulinés, on trouve fréquemment des îlots de 400 μ, 600 μ et plus.

β. *Les formes de transformation acino-insulaires de Laguesse.* — On les a rencontrés chez les 4 chiens étudiés, avec quelques variations individuelles cependant :

Chez le chien n° 1, elles portent sur de nombreux îlots, mais n'affectent, au niveau de chaque îlot, que des zones peu étendues et peu nombreuses.

Chez le chien n° 2, les zones de transformation acino-insulaire sont plus nombreuses et plus étendues et intéressent souvent la plus grande partie du pourtour de l'îlot.

Le chien n° 3 réalise un état intermédiaire.

Chez le chien n° 4, elles ne paraissent pas plus nombreuses que normalement.

Fig. 2. — Plage diffuse de remaniement acino-insulaire observée dans la queue du pancréas du chien n° 2, après trois mois d'insulinisation (grossissement : 200 environ).

γ. *Les plages diffuses de remaniement.* — Ce tissu répond, à notre sens, à celui qui a été signalé par Laguesse et Dale (p. 154). On ne l'a pas rencontré dans tous les cas.

Il manque chez le chien n° 1 aussi bien dans la queue que dans la tête.

Chez le chien n° 3, dans la tête, on rencontre simplement une augmentation du nombre des îlots; dans la queue, presque tous les îlots tranchent assez nettement sur le parenchyme exocrine environnant. Cependant, par places, on trouve quelques îlots sans limites nettes, qui se fondent dans un tissu particulier qui semble bien répondre à des petites plages diffuses de remaniement.

Chez le chien n° 4, l'aspect diffère peu de celui que l'on voit à l'état normal.

Chez le chien n° 2, l'aspect est beaucoup plus tourmenté. Dans la tête, en dehors des îlots très nombreux, il existe une multitude d'ébauches insulaires, de quelques cellules seulement, parsemées au hasard dans le parenchyme exocrine. Il semble que tout le parenchyme pancréatique amorce une transformation très étendue. Aussi, les formes de passage sont-elles nombreuses dans ces coupes. Dans la queue, cette impression se confirme et se précise; le tissu exocrine est complètement bouleversé par un grand nombre d'îlots de Langherans de taille moyenne bien différenciés, par un semis de « points insulaires » qui l'infiltrent de toutes parts, et enfin par l'apparition de larges plages de ce tissu spécial. On a rapporté plus haut (p. 154) les observations de Laguesse et de Dale, et les conclusions de Laguesse à ce sujet :

« Ces portions sont, peut-être, des amas cellulaires ayant adopté plus ou moins la forme insulaire; mais il y a de fortes chances encore pour que ce soit simplement des portions de tissu exocrine en voie d'atrophie. » Nous avons également rapporté les observations de Collin et de ses collaborateurs sur ce même sujet, qui ont constaté l'augmentation des îlots, la néoformation d'îlots minuscules, et enfin, par

endroits, une transformation langheransienne diffuse de certains éléments acineux. « On a l'impression, disait-il, d'une glande en voie de remaniement. »

Voici ce que nous avons vu, de notre côté :

Sur une coupe de 1 cm. 5 × 0 cm. 5, nous trouvons cinq plages de ce tissu spécial; trois de ces plages ont les dimensions de deux gros îlots de Langherans; les deux autres sont plus étendues encore, l'une, arrondie, occupe presque la moitié d'un champ, soit 1 millimètre environ de diamètre; l'autre, allongée, sur 1 mm. 5 environ. Ce sont des plages de contours mal définis et d'aspect grumeleux. Leur structure est hétérogène; on distingue des zones claires et des zones sombres. Les zones sombres, qui sont le plus souvent périphériques, sont constituées par des cellules acineuses, à peu près typiques; mais ces cellules n'ont aucune orientation précise; elles ne sont plus groupées en collerette acineuse, mais dispersées sans ordre. Les zones claires habituellement centrales contiennent des cellules exocrines typiques, peu nombreuses, des cellules exocrines en voie de transformation plus nombreuses, et surtout des cellules plus petites, arrondies, qui présentent les caractères de cellules langheransiennes. Les figures de dégénérescence sont rares (noyaux en pycnose ou en karyorexis), mais plus nombreuses cependant qu'à l'état normal.

Ces caractères nous autorisent à penser qu'il s'agit très vraisemblablement, non pas d'une zone de tissu exocrine en voie de dégénérescence, comme le croyait Laguesse, mais d'une image de transformation diffuse acino-insulaire.

Etude numérique.

Si, comme nous l'avons indiqué, nous cherchons à traduire les richesses insulaires de ces divers pancréas, nous arrivons à donner en poids les chiffres ci-joints, en faisant remarquer toutefois qu'on a éliminé de ces numérations les points insulaires difficiles à repérer exactement, et les zones de remaniement dont la limite est imprécise et dont

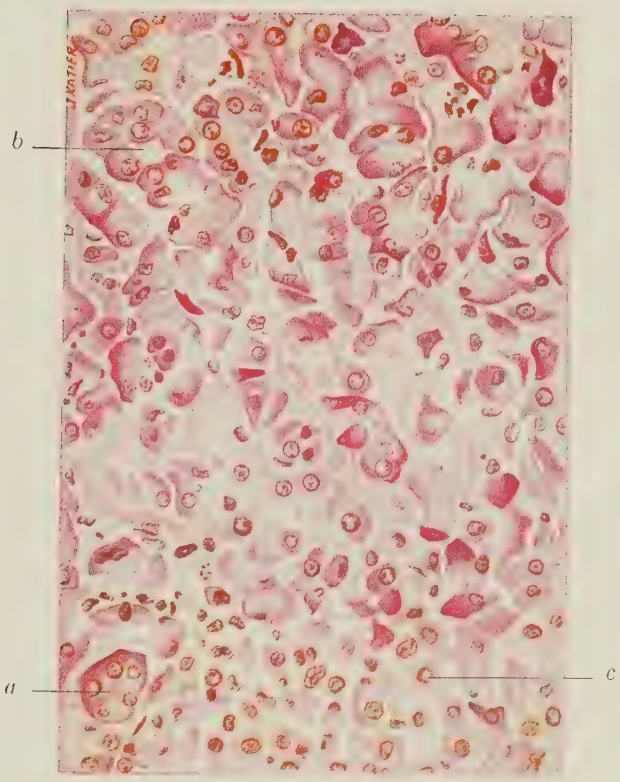


Fig. 3. — Plage diffuse de remaniement acino-insulaire. De haut en bas : zone de déconstruction acineuse, zone de transformation exo-endocrine, zone insulaire : *a*) acinus intact; *b*) acinus en dislocation, prolongé par une coulée cellulaire en transformation progressive; *c*) cellule endocrine (agrandissement du cartouche de la figure 2 : grossissement : 600 environ).

la valeur fonctionnelle pourrait, dans une certaine mesure, prêter à discussion. Par conséquent, les chiffres en question expriment une valeur minima. D'ailleurs, ils conduisent, pour le chien normal, à des chiffres qui concordent avec ceux obtenus par Laguesse dans des conditions d'observation extrêmement rigoureuses. Aussi, considérons-nous qu'ils représentent assez exactement le sens et la valeur du phénomène étudié.

Par comparaison, nous avons fait les mêmes relevés numériques chez 7 chiens normaux; les chiffres ont varié entre 0,465 et 5,948 pour la tête; entre 6,523 et 18,117 pour la queue; sans qu'il existe un rapport constant entre la richesse de la tête et celle de la queue. Ces variations montrent la valeur illusoire que serait une richesse moyenne, étalon, à laquelle on comparerait les mesures, et prouvent qu'on ne peut affirmer un enrichissement ou un appauvrissement du pancréas que lorsque des mesures ont été faites, chez le même chien, avant et après traitement, toutes les autres conditions de prélèvement étant par ailleurs observées. C'est ce que nous avons fait pour nos 4 chiens.

Tableau VI

Richesse insulaire des pancréas des chiens longtemps insulinés avant et après le traitement.

	TÊTE		QUEUE		DURÉE du traitement
	avant	après	avant	après	(jours)
Chien n° 1	0,465	12,525	6,523	—	143
Chien n° 2.	1,509	11,109	16,969	17,043	93
Chien n° 3	—	5,039	—	15,483	141
Chien n° 4.	2,758	4,940	9,180	10,572	406

Conclusions. — Sous l'effet d'injections répétées d'insuline, pratiquées dans les conditions qui ont été précisées, il se produit un enrichissement du pancréas en tissu insulaire. Cet enrichissement se traduit :

— par une augmentation du nombre et de la grandeur des îlots ainsi que du nombre des formes de passage acino-insulaire;

— par la production de plages diffuses de remaniement exo-endocrine.

Deux autres conclusions paraissent se dégager des études précédentes, mais que le petit nombre de cas ne permet pas de certifier.

α. Cet enrichissement se fait surtout au niveau de la tête;

β. Il est surtout marqué pendant les premiers mois.

3° ***Dosage de l'insuline contenue dans les pancréas.***

Ces dosages ont été effectués par les laboratoires de l'Endopancrine. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-joint; nous avons ajouté les résultats trouvés chez 5 chiens normaux. A partir de la quantité absolue d'insuline contenue, nous avons calculé la quantité par kilo de pancréas et la quantité par kilo de chien, ces valeurs nous paraissant plus représentatives.

Tableau VII

Richesse en insuline des pancréas chez des chiens normaux et chez des chiens longtemps insulinés.

NUMÉROS des CHIENS	CHIENS INSULINÉS				CHIENS NORMAUX				
	1	2	3	4	5	20	42	45	48
Durée du traitement (en jours).	143	93	141	406	—	—	—	—	—
Quantité absolue d'Insuline (en unités).....	8,5	10,48	10,65	13	6,16	6,76	—	6,80	4,25
Quantité d'Insuline par kilo de pancréas (en unités).....	280	245	255	300	154	140	230	180	124
Quantité d'Insuline par kilo de chien (en unités)	0,447	0,499	0,463	0,433	0,258	0,256	0,412	0,407	0,259

TABLEAU VIII

Epreuves de tolérance au glucose effectuées chez les chiens 1, 2, 3, 4, 37 avant et après insulinothérapie.

CHIENS	Glycémie initiale	GLUCOSE INGÉRÉ	TAUX GLYCÉMIQUE APRÈS INGESTION DU GLUCOSE																						
			10'	20	30	45	60	75	90	100	110	120	130	140	150	165	180	195	210	230	250	270	300	330	360
N° 1																									
avant	1,00	30 g. dans 100 cc.	1,20	1,50	1,82	1,68	1,56	1,55	1,40	1,29	1,09	1,03	1,04	1,02	1,03	1,05	0,98	1,00	0,90	0,85	0,95	1,00	1,02		
	0,95	30 g. dans 100 cc.	1,10	1,46	1,55	1,35	1,23	1,05		0,92	1,02	1,20	0,96	1,00	0,93	0,88	0,96	0,91	1,00	0,95	1,00				
après :																									
118 jours .	0,98	30 g. dans 100 cc.	0,79	0,81	0,86	0,99	1,04	0,98	1,02	1,11	1,20	1,21	1,52	1,54	1,57	1,33	1,33	1,17	1,12	1,03	0,75				
131 » .	1,00	30 g. dans 100 cc.	1,44	1,86	2,26	2,56	2,88	2,10	1,29	1,03	1,01	0,74	0,74	0,67	0,74	0,80	0,76	0,83	0,70	0,88	1,02	0,95	1,01		
138 » .	0,92	30 g. dans 100 cc.	0,94	1,07	1,34	1,68	1,70	1,49	1,18	0,94	0,82	0,76	0,72	0,49	0,56	0,54	0,67	0,64	0,58	0,85	0,81	0,96	0,94		
N° 2																									
avant	1,00	30 g. dans 100 cc.	1,04	1,20	1,23	1,17	1,25	1,17	1,06	1,02	0,94	0,95	0,90	0,97	0,97	1,02	1,02								
après	mort en hypoglycémie spontanée																								
N° 3																									
avant	1,00	30 g. dans 100 cc.	1,09	1,41	1,61	1,64	1,75	1,56	1,54	1,21	1,00	0,95	0,93	0,92	0,85	0,92	0,90	0,90	0,99	0,85	0,98	1,01			
	0,98	30 g. dans 100 cc.	1,06	1,33	1,37	1,38	1,40	1,37	1,55	1,44	1,15	1,06	0,98	0,85	0,91	0,95	1,05	0,95	1,05	1,03					
après :																									
117 jours.	0,82	30 gr. dans 100 cc.	1,10	1,15	0,98	1,00	0,91	0,93	0,93	0,92	0,91	0,67	0,69	0,80	0,71	0,69	0,79	0,76	0,78	0,78	0,83	0,80	0,82		
121 » .	0,91	30 g. dans 100 cc.	1,17	1,40	1,53	1,32	1,15	1,05	0,78	0,75	0,78	0,86	0,95	0,91	1,04	0,93	0,98	0,91	0,95	0,93	0,90				
N° 4																									
avant	0,95	30 g. dans 100 cc.	1,09	1,43	1,48	1,52	1,65	1,54	1,61	1,57	1,57	1,50	1,34	1,18	1,09	1,04	0,93	0,91	0,88	0,88	0,95	0,90			
	1,05	30 g. dans 100 cc.	1,07	1,29	1,34	1,50	1,35	1,23	1,10	0,97	0,93	0,90	0,97	1,00	1,04	0,93	1,02	0,98	1,05	1,05					
	1,03	30 g. dans 100 cc.	1,18	1,22	1,18	1,20	1,25	1,56	1,65	1,50	1,40	1,42	1,51	1,22	1,09	1,03	0,93	0,81	0,91	0,84	0,98	1,05			
après :																									
135 jours	1,14	30 g. dans 100 cc.	1,24	1,35	1,49	1,58	1,61	1,50	1,45	1,32	1,02	0,78	0,87	0,96	0,95	1,00	0,86	0,94	0,95	0,99	1,05	1,10	1,12		
181 » .	0,97	30 g. dans 100 cc.	1,12	1,34	1,55	1,88	1,59	1,58	1,23	1,17	1,00	0,93	0,91	0,81	0,82	0,75	0,75	0,83	0,80	0,89	1,03	1,00	0,98	0,93	
305 » .	0,94	30 g. dans 100 cc.	1,24	1,39	1,50	1,49	1,44	1,38	1,27	1,20	1,09	0,97	0,92	0,88	0,90	0,96	0,92	0,92	0,95	0,96					
N° 37																									
avant	0,98	15 g. dans 100 cc.	1,22	1,41	1,59	1,23	1,36	1,36	1,04	1,06	0,97	0,95	0,90	0,92	0,92	0,90	0,97	0,95	0,97	0,97	0,99	0,99	0,98		
après :																									
32 jours .	0,88	15 g. dans 100 cc.	0,86	0,88	0,89	1,20	1,55	1,75	1,69	1,40	1,23	1,13	1,01	0,90	0,80	0,75	0,95	0,68	0,63	0,59	0,65	0,69	0,71	0,79	0,84

Conclusions. — Les injections répétées d'insuline, dans les conditions d'expérimentation qui ont été précisées, produisent un enrichissement du pancréas en insuline. Cet enrichissement paraît se constituer, pour sa plus grande part, dans les premiers mois du traitement.

4° *Exploration fonctionnelle du pancréas par l'épreuve de la tolérance au glucose.*

Ces recherches ont été effectuées à plusieurs reprises, à diverses périodes de l'expérimentation. Nous rapportons ci-joint les courbes chiffrées obtenues (tableau VIII).

Les principales caractéristiques de ces courbes sont consignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IX.

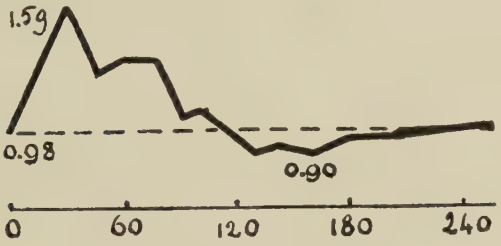
Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues chez les chiens 1, 2, 3, 4 et 37, avant et après insulinothérapie.

Chiens Nos	Durée du traitement Insulinique (jours)	Glycémie à jeun (g. °/₀₀)	PHASE D'HYPERGLYCÉMIE				HYPOGLYCÉMIE POST-HYPERGLYCEMIQUE	
			Durée (minutes)	Aire (mm.²)	Hyperglycémie Mx.	Temps de production de l'Hyperglyc. Mx. (minutes)	Aire	Hypoglycémie Mx.
1.....	0	1	190	5.558	+0,88	35	327	−0,14
	0	0,95	80	2.145	+0,30	30	147	—0,12
	118	0,98	Courbe incomplète		—	—	—	—
	129	1	100	9.945	+1,88	60	3.050	−0,33
	136	0,90	100	4 000	+0,92	50	3.530	−0,41
2.....	0	1	140	1.345	+0,25	60	212	−0,10
	93	Chien mort en hypoglycémie spontanée				—	—	—
3.....	0	1	120	5.111	+0,88	60	419	−0,14
	0	0,98	130	4.101	+0,57	90	193	−0,11
	0	0,83	110	1.733	+0,35	60	580	−0,15
	117	0,82	115	2.377	+1,08	30	857	−0,16
	121	0,91	85	2 622	+0,62	30	419	—0,16
4.....	0	0,95	170	7.207	+0,70	60	309	—0,07
	0	1,05	105	2.553	+0,45	40	861	—0,15
	0	1,03	170	4.534	+0,64	105	958	−0,22
	135	1,14	105	3.266	+0,48	50	2.654	−0,36
	181	0,97	110	6.128	+0,96	50	1.830	−0,24
	305	0,94	125	5.000	+0,56	30	84	−0,06
	395	0,98	140	6.714	+0,59	40	85	−0,06
37....	0	0,98	165	3 270	+0,61	30	410	−0,08
	32	0,88	210	5.430	+0,87	75	3.390	−0,29

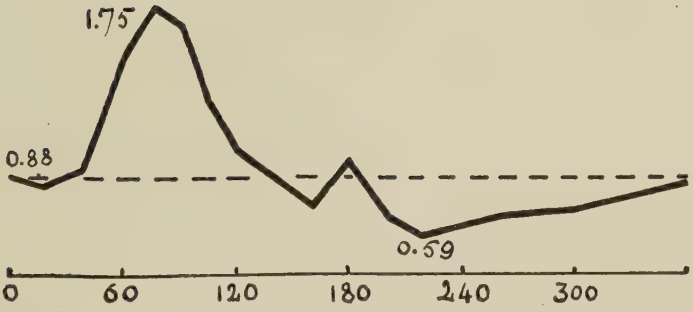
Ces résultats montrent que :

a) Il n'y a pas de modification de la *glycémie basale;*

b) Une *hypoglycémie pré-hyperglycémique* s'est produite dans 2 cas; chez le chien n° 1, au bout de 118 jours de traitement, et chez le chien n° 37 au bout de 37 jours. A remarquer que ces hypoglycémies précoces ont accompagné une hypoglycémie post-hyperglycémique très forte chez le chien n° 37 et une hypoglycémie post-hyperglycémique qui s'annonçait telle chez le chien n° 1.



Courbe 60.



Courbe 61. — Courbes de tolérance au glucose, obtenues chez le même chien (n° 37), avant (courbe 60), et après (courbe 61) 32 jours d'insulinothérapie.

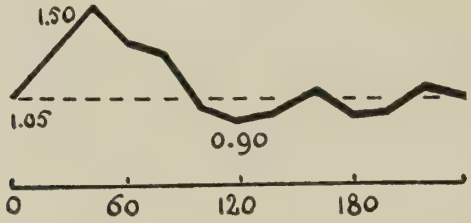
c) *La phase hyperglycémique* subit des modifications qui ne paraissent pas avoir une orientation définie. La seule remarque d'ensemble que l'on puisse noter, c'est qu'il se fait une tendance à l'augmentation de cette phase; augmentation portant surtout sur l'aire et sur l'hyperglycémie maxima, avec retard dans la production de l'acmé de la courbe.

Malgré cela, le retour à la glycémie de départ se fait d'une façon rapide et non point traînante.

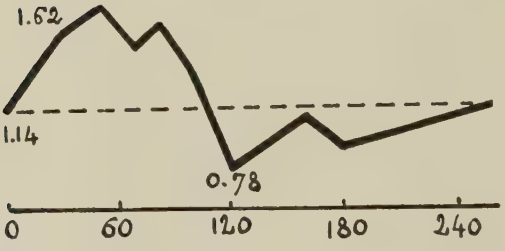
d) *La phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique*, par contre, révèle des modifications du plus haut intérêt. Elle se trouve, le plus souvent, amplifiée dans toutes ses constantes, et bien au-delà des limites des variations rencontrées chez le chien normal.

Mais cette modification n'est pas constante; elle manque en effet chez le chien n° 3.

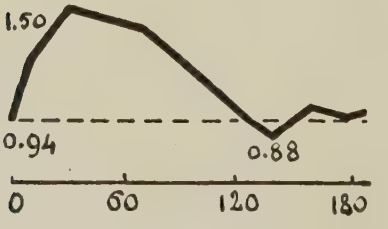
De plus, cette modification ne paraît pas permanente; les courbes effectuées chez le chien n° 4 dans le cours de 14 mois



Courbe 62.



Courbe 63.



Courbe 64. — Courbes de tolérance au glucose, obtenues chez le même chien (n° 4), avant (courbe 62), et après 135 jours (courbe 63) et 305 jours (courbe 64) d'insulinothérapie.

montrent bien ce fait. Chez ce chien, en effet, l'hypoglycémie post-hyperglycémique, qui s'était montrée très augmentée au bout de 135 jours, fut minime au bout de 10 et de 13 mois.

Jamais il n'y a eu de proportionnalité entre l'intensité de l'hyperglycémie et l'intensité de l'hypoglycémie post-hyperglycémique.

C. — *Conclusions.*

Il est établi, d'une façon certaine, que des injections répétées d'insuline produisent un enrichissement du pancréas en tissu endocrine. Nos recherches confirment les travaux antérieurs; elles apportent de plus une démonstration absolue du fait, en montrant que ces pancréas que l'on observe plus riches en tissu d'aspect insulaire, sont effectivement plus riches en insuline; car il n'était pas prouvé *a priori* que le tissu observé était forcément un tissu de valeur endocrine. Enfin, nos recherches ont montré que cet enrichissement se produisait dès les premiers mois du traitement.

L'expérimentation nous a montré que, pendant les premiers mois du traitement, ces pancréas, en surcharge insulinienne, sont capables de produire des états d'hypoglycémie passagère très marquée : l'épreuve de la tolérance au glucose les décèle, l'observation simple le montre amplement, puisque le chien n° 2 est mort en hypoglycémie le 92e jour du traitement. Mais cette aptitude paraît disparaître par la suite, au fur et à mesure de la prolongation du traitement : les courbes de tolérance au glucose se transforment alors, l'hyperglycémie devient plus traînante, et l'hypoglycémie post-hyperglycémique, après avoir été intense, diminue pour atteindre des valeurs bien au-dessous de la normale, bien que la richesse du pancréas en insuline soit restée sensiblement la même (obs. du chien n° 4). Ces constatations entraînent diverses déductions au sujet de l'action des injections d'insuline sur le pancréas et de leur mécanisme; on y reviendra plus loin.

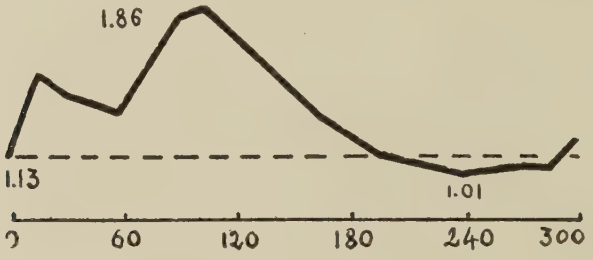
*
* *

APPLICATION A L'HOMME

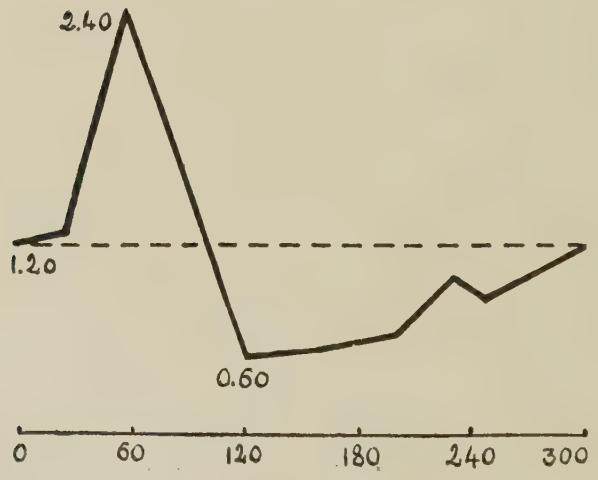
On a recherché si, chez l'homme normal, des injections répétées d'insuline produisaient également une modification de la courbe de tolérance aux glucides.

Ces recherches ont porté sur deux sujets.

Premier cas : Obs. II. — C... (Rose), 70 ans, a subi une gastrectomie pour ulcère gastrique le 13 décembre 1934 (Dr Lefèvre). La cure d'engraissement débute le 27 décembre : 5 unités deux fois



Courbe 65.

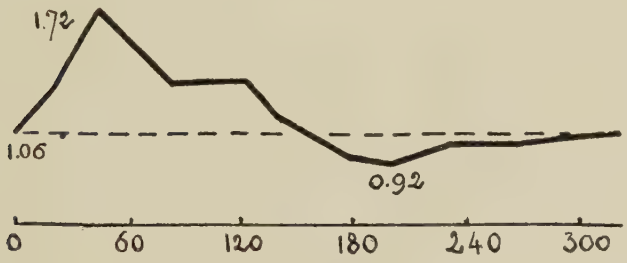


Courbe 66. — Courbes de tolérance au glucose, obtenues chez le même sujet (Rose C..., obs. II), avant (courbe 65), et après 43 jours (courbe 66) d'une cure insuline+glucose.

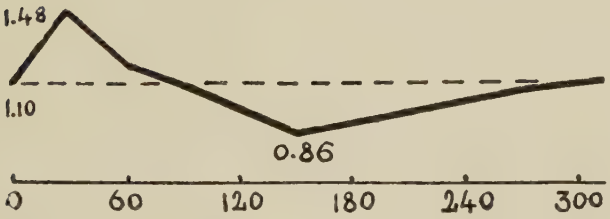
par jour pendant 8 jours, puis 10 unités deux fois par jour. Dans le régime, on augmente les glucides sous forme de purées, pâtes, biscuits secs, confitures, vin sucré. Le traitement est poursuivi pendant 43 jours. On ne nota aucun incident, et la malade passa de 34 kg. 500 à 38 kilos.

Les épreuves de tolérance au glucose furent faites avant et à la fin du traitement (courbes 65-66).

Deuxième cas : Obs. III. — B... (François), 21 ans, était hospitalisé (salle 15, lit 29) pour une maladie de Bouillaud. On décide de lui faire une cure insuline-glucose en tant que toni-cardiaque.



Courbe 67.



Courbe 68. — Courbes de tolérance au glucose, obtenues chez le même sujet (Fr. B..., obs. III), avant (courbe 67), et après 27 jours (courbe 68) d'une cure insuline+glucose.

5 unités deux fois par jour pendant 6 jours; puis 10 unités deux fois par jour pendant 19 autres jours avec couverture glucidique suffisante. Aucun incident ne s'est produit.

Les épreuves de tolérance au glucose furent faites avant et à la fin du traitement, dans les conditions habituelles d'expérimentation (courbes 67-68).

Les constantes caractéristiques de ces courbes sont consignées dans le tableau ci-dessous :

Tableau X

Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues chez le sujet normal avant et après une cure insuline + glucose
(observations II et III.)

Observations	Glucose absorbé (g.)	PHASE D'HYPERGLYCÉMIE				PHASE D'HYPOGLYCÉMIE			
		Durée (min.)	Aire (mm².)	Hyper. Mx.	Horaire Hyp. Mx.	Durée (min)	Aire (mm².)	Hypo Mx.	Horaire Hyp. Mx.
II									
avant.	50	200	8.640	+ 0,73	105	90	640	— 0,12	255
après..... ..	50	100	4.480	+ 1,20	60	200	7.620	— 0,60	120
III									
avant..	50	150	4.530	+ 0,66	40	170	1.315	— 0,14	200
après.....	50	90	1.470	+ 0,38	30	180	2.670	— 0,24	150

Comme chez l'animal, on trouve une décharge d'insuline plus forte qu'avant le traitement. La réponse n'est pas de même intensité dans les deux cas. Chez le chien déjà, nous avions noté cette variabilité. Ici, peut-être, tient-elle, en partie tout au moins, à ce que le traitement n'a pas été exactement le même dans les deux cas : Rose C... (obs. II) a été traitée pendant 43 jours et a reçu 790 unités d'insuline pour un poids de 35 kilos; tandis que François B... (obs. III) n'a été traité que pendant 27 jours et n'a reçu que 480 unités d'insuline pour un poids de 58 kilos. Le petit nombre de cas ne nous permet pas de dire si ces considérations ont une valeur réelle, ou si les différences observées tiennent simplement à la réactivité différente des sujets.

Mais, ceci mis à part, il nous semble que ces résultats ne sont pas exactement superposables à ceux observés chez le chien : ici, la transformation de la courbe s'est faite suivant le type de l'hyperactivité totale (diminution de la phase hyperglycémique avec augmentation de la phase hypoglycémique). Chez le chien, au contraire, la réponse se fait sui-

vant le type de dysfonctionnement avec vague d'insulinémie accrue.

Nous pensons trouver l'explication de ce fait dans l'observation suivante : chez le chien, on fait une insulinothérapie pure et simple, tandis que dans nos deux cas, il s'est agi de cures insuline-glucose, ce dernier intervenant par conséquent par l'entraînement de la fonction insulinienne qu'il déterminait (voir p. 99). Cette même observation a été faite par F. Schellong et Kramer [204].

M. le Professeur E. Aubertin a observé, à la suite de cures d'engraissement par l'insuline, des manifestations hypoglycémiques apparues après la fin de la cure. Comme pour nos deux cas, on ne peut savoir si l'agent provocateur a été l'insuline ou l'alimentation riche en glucides. Il nous paraît que ces deux facteurs doivent s'associer.

IV. — DE L'ETAT STRUCTURAL ET FONCTIONNEL DU PANCREAS CHEZ LES CHIENS AYANT SUBI UN JEUNE PROLONGE (Etude physiologique du diabète du jeûne).

A. — *Etat actuel de la question.*

a) Etude morphologique.

Depuis longtemps, de nombreux auteurs ont étudié les modifications histologiques du pancréas sous l'effet du jeûne : Lewaschew (1886), Statkewisch (1894), Mankowsky (1900-1901), Orru Efisio (1900), Dale (1904), Marassini (1907), Swale-Vincent et Thompson (1907), Laguesse (1900 à 1911), etc.

Les observations sont toutes concordantes, quel qu'ait été l'animal en expérience :

Le jeûne produit une augmentation du nombre et du volume des îlots, avec apparition de nombreuses formes de

passage acino-insulaire. Cette augmentation du tissu insulaire disparaît, quand le jeûne est poussé à l'extrême jusqu'à ce que la mort s'ensuive. D'autre part, elle disparaît également pour revenir progressivement à l'état normal, quand l'alimentation est reprise.

b) Recherches physiologiques.

Cette partie est beaucoup moins claire.

En 1874, Lehmann notait, pour la première fois, que le glucose injecté dans la veine mésaraïque passait rapidement dans l'urine lorsque l'animal était à jeun : fait qu'il attribuait à une diminution de la glycogénopexie hépatique. En 1890, Hofmeister [205] trouvait du sucre dans l'urine des chiens, qui, après avoir jeûné, recevaient une alimentation riche en amidon; cet auteur fut le premier à admettre l'existence d'un état diabétique et créa le mot de « diabète du jeûne ». Bang (1913) [206], Staub (1922) [207]), Goldblatt (1925) [208], firent des remarques analogues. Les mêmes faits furent observés chez l'homme.

Les travaux expérimentaux sur cette question sont relativement peu nombreux.

Johansson [209], en 1909, observa que l'ingestion de 75 grammes de glucose ne fait pas monter le quotient respiratoire d'un homme qui a jeûné 2 à 3 jours. F. G. Benedict et Goldblatt [210] firent la même constatation; les Cori [211] signalent que l'injection d'insuline corrige ce défaut d'utilisation; Southwood [212] également.

Du Vigneaud et Karr [213] expérimentèrent sur des lapins qu'ils avaient soumis à un jeûne variant de 1 à 18 jours. La tolérance aux glucides était explorée par l'intermédiaire d'une ingestion glucosée (3 g. de glucose par kilo dans 35 cm^3 d'eau). Ils observèrent une diminution progressive de la tolérance au fur et à mesure de la prolongation du jeûne : les courbes devenant de plus en plus élevées et allongées. Malheureusement, les courbes sont toutes incomplètes, et

les prises de sang très espacées, toutes les 1/2 heure, ou même toutes les heures et demie.

Dann et Chambers [214] précisèrent le mécanisme de cette diminution. Des chiens furent soumis à un jeûne variant de 19 à 31 jours, et à un travail quotidien, de façon à brûler toutes les réserves glycogéniques. Dans une première note, les auteurs remarquent l'allongement de la courbe qui, au bout de 4 à 6 heures, est encore au-dessus de la valeur initiale, et étudient plus particulièrement le comportement du quotient respiratoire non protéique après absorption de glucose; ils constatent : 1° que le Q. R. ne s'élève pas (0,71 avant; 0,72 après), mais que l'ingestion de sucre, faite un jour, améliore le Q. R. au cours de l'épreuve répétée par la suite, même au bout de 5 jours; ainsi, le Q. R. mesuré 4 jours consécutifs au cours d'une épreuve journalière donne : 0,72 — 0,86 — 0,94 — 0,97; 2° que l'injection d'insuline, pratiquée au moment même de l'ingestion du glucose, ne compense que partiellement ce déficit (0,84 au lieu de 0,72); « ceci suggère, disent-ils, que, par désuétude, le mécanisme d'oxydation tissulaire du glucose a subi quelque changement ».

Dans une deuxième note, Dann et Chambers [215-216] étudient le comportement de la glycogénopexie dans de telles conditions; déjà C. F. Cori [217], puis Barbour, Chaïkoff, Mac Leod et Orr [218] avaient trouvé une hausse du glycogène musculaire et hépatique, après absorption de glucose chez des animaux ayant subi un jeûne de quelques jours. Dann et Chambers trouvent que, sur les 50 grammes de glucose ingéré, une partie est éliminée par urines, une petite partie est oxydée, mais 30 p. 100 au moins « ne peuvent être mis sur le compte ni de l'excrétion ni de l'oxydation ». Ces 30 p. 100, ils les retrouvent sous forme de glycogène tissulaire (foie et muscles). Et ils concluent : « Il n'y a pas de sérieux troubles dans le processus de formation du glycogène, même après un jeûne suffisamment prolongé pour supprimer presque entièrement toute oxydation

hydrocarbonée. » Ces dosages de glycogène, faits par comparaison avec des chiens témoins, étaient effectués de 4 à 6 heures après l'ingestion glucosée. Enfin, dans une troisième note, les auteurs déclarent que, chez un chien à jeun depuis 3 semaines, l'inhibition de l'oxydation des glucides a été trouvée complète pendant les 4 heures suivant une ingestion de glucose. Et groupant tous leurs résultats antérieurs, ils concluent que le diabète du jeûne est sans doute dû à la perte de la sécrétion insulinienne, mais pour une part seulement, le facteur le plus important paraissant être la perte de l'oxydation tissulaire.

Goldblatt et Ellis [219] constatent que l'hyperglycémie alimentaire est plus forte et plus prolongée chez le lapin, après 3 jours de jeûne. Chez l'homme, à jeun depuis 39 heures, ils observent que l'ingestion d'une solution glucosée amène une forte hyperglycémie, alors que le quotient respiratoire s'élève peu. L'injection de 10 unités d'insuline, 15 minutes avant que ne soit donné le glucose, ramène à la normale la courbe de tolérance aux glucides, mais ne produit qu'une élévation incomplète du quotient respiratoire. L'action dynamique du glucose et du glucose + insuline est donc réduite pendant le jeûne. Ils en concluent que la sécrétion d'insuline est sub-normale pendant le jeûne, et que son premier effet est de provoquer la glycogénopexie, et ensuite seulement l'oxydation des glucides; ce serait là un exemple de mécanisme d'économie et de réserve.

Enfin, nous rappellerons les expériences de Wierzuchowsky et de ses élèves [96 à 101], qui concordent avec celles de Dann et Chambers : le jeûne amène une diminution dans l'utilisation des glucides que l'apport d'insuline ne peut entièrement compenser.

Chabanier, Lobo-Onell et Lelu [220] ont effectué des épreuves d'hyperglycémie alimentaire chez des sujets normaux ou diabétiques avant et après 3 jours de jeûne absolu. La glycémie est suivie pendant 3 heures en moyenne, ce qui est suffisant pour constater un début d'hypoglycémie

post-hyperglycémique chez les 4 sujets normaux et chez 1 diabétique sur 3, mais insuffisant pour pouvoir affirmer l'existence ou non d'une hypoglycémie ultérieure chez les 2 autres diabétiques; cette observation montre, en accord avec les travaux de Du Vignaud et Karr et de Dann et Chambers, que le jeûne produit une augmentation de la phase hyperglycémique dans toutes ses dimensions (hauteur et durée); mais l'observation est insuffisamment prolongée pour que l'on puisse avoir une courbe de tolérance aux glucides absolument complète. Quant au mécanisme invoqué, Chabanier et ses collaborateurs se rangent à l'avis général : diminution de l'insulinémie expliquée par la baisse de la glycémie de base. Cette conclusion est également celle de Jakovlev [221-222].

Tout récemment, Landau, Hercenberg et Beiless [44] ont étudié chez des sujets normaux ou diabétiques le comportement de la différence glycémique capillaire-veineuse « de 7 heures à 11 heures du matin, le sujet étant à jeun depuis la veille au soir 19 heures ». L'hypothèse de travail étant la constatation faite par Staub que « le jeûne de plus de 10 heures abaisse la tolérance de l'organisme vis-à-vis des hydrates de carbone ». Ils ont observé tout d'abord une chute parallèle de la glycémie capillaire et veineuse, d'où le maintien de la différence capillaire-veineuse, puis, tout à fait à la fin, une baisse de cette différence, et enfin, si le jeûne est prolongé davantage, une hausse légère des glycémies capillaire et veineuse, et de la différence capillaire-veineuse. Des déductions des auteurs, nous ne retiendrons que la suivante : c'est que la différence capillaire-veineuse augmente au moment où la sécrétion d'insuline continuerait à être inhibée. Mais, de ceci, on ne peut rien conclure, nous semble-t-il, quant à l'existence ou non d'une hypoinsulinémie de base pendant le jeûne, car, d'expériences connexes que nous avons déjà vues, les auteurs sont en droit de conclure à l'indépendance entre les variations de la différence capillaire-veineuse et la sécrétion d'insuline.

Ainsi donc les résultats expérimentaux concernant le métabolisme hydrocarboné après un jeûne prolongé apportent des notions quelque peu contradictoires. Des travaux de Dann et Chambers, qui sont, à notre connaissance, les plus importants faits sur cette question, il semble qu'on puisse conclure à une diminution du pouvoir d'oxydation tissulaire, tandis que la fonction glycogénopexique reste entière. Or, l'opinion courante est que le « diabète du jeûne » est dû à une graduelle diminution de l'insulino-sécrétion, elle-même secondaire à l'hypoglycémie de base, qu'entraîne le jeûne. Mais, d'un autre côté, il semble bien établi que la glycogéno-formation, et en particulier la glycogéno-formation hépatique, ne peut se faire, du moins pour sa plus grande part, qu'en présence d'insuline. Ainsi se pose un problème que l'on ne peut résoudre avec les seules notions actuellement connues. Nous pensons avoir apporté à ce sujet certains éclaircissements.

B. — *Recherches personnelles.*

Nous venons de voir que des travaux antérieurs ont établi, d'une façon indubitable, que le jeûne produit un enrichissement du pancréas en tissu endocrine. D'autre part, en contradiction apparente avec cette donnée, le jeûne diminue le pouvoir d'utilisation des glucides.

Aussi nous a-t-il paru intéressant de rechercher quelle était la courbe de tolérance au glucose dans ces conditions. Déjà, certains auteurs, dont nous avons rapporté les travaux, ont effectué cette épreuve et ont noté une élévation et un allongement anormaux de la phase hyperglycémique; mais dans aucun cas l'observation n'a été suffisamment prolongée pour que l'on ait pu voir comment se faisait le retour à la glycémie de départ.

Nous avons repris ces expériences en cherchant à nous placer dans les conditions optima que nous avons requises.

Notre expérimentation a porté sur 3 chiens ; T_1, 17 et 18.

Chien T_1.

Chien mâle de 16 kg. 200, reçu de la fourrière le 12 mars 1935 et sacrifié à cette date. Poids du pancréas, 23 g. 85; rapport au poids du chien, 1,472.

Relevés histologiques : Tête, 3,522; queue, 35,882.

C'est le pourcentage le plus fort que nous ayons observé. La queue, en particulier, montre une image véritablement adénomateuse, avec des îlots énormes.

Dosage de l'insuline pancréatique. — Quantité absolue d'insuline, 10,8 unités; quantité par kilo de pancréas, 455 unités; quantité par kilo de chien, 0,666.

Il y a donc concordance parfaite entre la teneur en insuline et l'état histologique.

Ce chien peut être considéré comme étant au jeûne depuis 4 jours, la fourrière ne nourrissant pas les chiens qui sont ramassés.

Chien n° 17.

Chien de 24 kilos.

I. — Protocole des expériences.

Après 8 jours de régime standard, on effectue des épreuves d'exploration fonctionnelle : hypoglycémie insulinique, hyperglycémie alimentaire. Puis, à partir du 22 novembre 1934, on met le chien à la diète hydrique que l'on maintiendra jusqu'au 7 décembre 1934 (15 jours). Pendant cette période, on effectuait de nouvelles épreuves : hypoglycémie insulinique le 30 novembre (8e jour du jeûne); hyperglycémie alimentaire le 4 décembre 1934 (12e jour). Le 7 décembre, on sacrifiait le chien.

II. — Résultats.

1° *Autopsie.* — Poids du chien, 13 kg. 900 (au lieu de 23 kg. 700); pancréas, 35 g. 565; rapport au poids du chien, 1,890 ou 1,490 suivant que l'on considère le poids après ou avant le jeûne.

2° *Dosage du glycogène.* — 2 g. 12 p. 100 dans le foie; 0 g. 797 dans le muscle.

3° *Dosage de l'insuline pancréatique.* — Quantité absolue : 10,7 unités, soit 300 unités au kilo de pancréas, ou 0,569 unité par kilo de chien.

4° *Relevés histologiques.* — Tête, 1,868; queue, 16,679.

Chien n° 18.

Chienne de 20 kilos.

I. — Protocole des expériences.

1° L'expérimentation commence le 13 novembre 1934 après 8 jours de régime standard. On effectue des épreuves d'exploration fonctionnelle : hypoglycémie insulinique le 13 novembre; hyperglycémie alimentaire le 20 novembre.

2° Le 22 novembre, on met le chien à la diète hydrique qui durera jusqu'au 4 janvier 1935 (43 jours). Durant ce temps, on pratique des épreuves d'exploration fonctionnelle : hypoglycémie insulinique le 2 janvier; hyperglycémie alimentaire le 17 décembre.

3° Le 4 janvier, sous chloroforme, on pratique une pancréatectomie. Mort le lendemain.

II. — Résultats.

1° *Etat général.* — Pendant ces 43 jours, le chien ne boit que de l'eau. Son poids passa de 19 kg. 700 à 12 kilos.

2° *Autopsie.* — Foie, 370 grammes; rapport au poids du chien, 30; pancréas, 21 grammes; rapport au poids chien, 1,750; reins, 33 grammes à droite, 35 grammes à gauche; surrénales, 0 g. 75 à droite, 0 g. 60 à gauche; thyroïdes, 1 g. 10 à droite, 1 g. 25 à gauche.

3° *Dosage du glycogène hépatique.* — 1 g. 549 p. 100, soit 5 g. 731 comme quantité totale.

4° *Dosage de l'insuline pancréatique.* — Quantité absolue, 10 unités, soit 474 unités par kilo de pancréas, ou 0,833 unité par kilo de chien.

5° *Relevés histologiques.* — Tête, 0,928; queue, 19,322.

Résumé de l'expérimentation.

Un premier chien T_1 est sacrifié après 4 jours de jeûne. Son pancréas est examiné histologiquement, et l'insuline qui y est contenue est dosée. Deux autres chiens sont soumis à un jeûne prolongé : le n° 17 pendant 15 jours, le n° 18 pendant 43 jours. Des épreuves de tolérance au glucose sont effectuées tout d'abord à l'état normal (après 8 jours de régime mixte standard), puis après 12 et 24 jours de jeûne.

En même temps, des épreuves d'hypoglycémie insulinique permettaient de suivre la réactivité de l'organisme à l'insuline. L'animal sacrifié, on dosait le glycogène du foie et des muscles, l'insuline pancréatique, et on relevait histologiquement la proportion de tissu endocrine pancréatique.

Examen histologique :

	Tête	Queue	Durée du jeûne
Chien T_1	3,522	35,882	4 jours
Chien 17	1,868	16,679	15 jours
Chien 18	0,928	19,322	43 jours

Il est certain que, seul, un examen pratiqué avant et après le jeûne eût permis de dire s'il existait réellement une augmentation du tissu langheransien. Cependant, les chiffres trouvés pour les queues des chiens 17 et 18 sont à la limite supérieure de ce que nous avons constaté chez les chiens normaux (6,523; 9,180; 16,969; 17,172; 18,117). Pour les têtes, par contre, les chiffres sont compris dans les limites normales (0,465; 1,509; 2,004; 2,758; 3,643; 5,948, chez 6 chiens normaux). Mais ce qui est hors de doute, c'est le taux anormal de la richesse insulaire de la queue de T_1, où nous avons observé un aspect vraiment adénomateux.

Il nous a semblé que cet enrichissement se fait surtout au niveau de la queue de l'organe. Mais cette impression demanderait à être confirmée par des examens plus nombreux et portant sur la totalité de l'organe.

Dosage de l'insuline pancréatique. — Dans le tableau ci-joint, nous avons consigné les résultats trouvés chez les 3 chiens d'expérience et chez 5 autres chiens normaux soumis au régime standard habituel depuis 8 jours (dosages effectués après 12 heures de jeûne, en moyenne [tableau XI]).

L'enrichissement en insuline est nettement établi. Et cette constatation vient confirmer les observations de morphologie pure sur l'augmentation du tissu insulaire.

Epreuves de tolérance au glucose. — Les courbes de tolérance au glucose montrent une phase d'hyperglycémie longue et ample, avec hyperglycémie maxima très forte et retar-

dée; la descente, très en retard, se fait cependant très rapidement dès qu'elle est amorcée. Et si l'observation a été assez prolongée, on note même une hypoglycémie post-hyperglycémique plus forte et plus durable que normalement.

Tableau XI

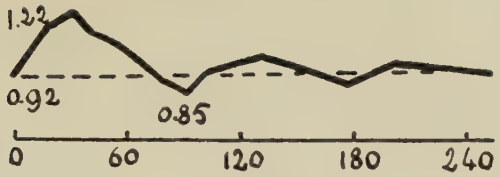
Richesse en insuline des pancréas chez des chiens normaux et chez des chiens ayant subi un jeûne prolongé.

	NORMAUX					AU JEUNE		
Chiens nos.....	5	20	42	45	48	T_1	17	18
Durée du jeûne	12 heures					4 j.	16 j.	43 j.
Quantité absolue d'insuline (en unités)....	6,16	6,76	—	6,80	4,25	10,80	10,70	10,00
Quantité d'insuline par kg. de pancréas (unités)....	154	140	230	180	124	455	300	474
Quantité d'insuline par kg. de chien (unités).	0,258	0,256	0,412	0,407	0.259	0,666	0,569	0,833

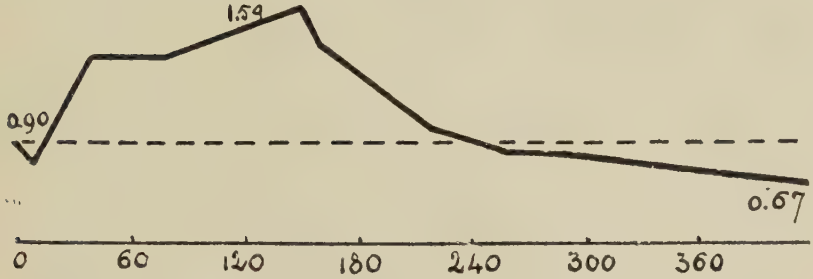
A noter chez le chien 17 la production d'une hypoglycémie pré-hyperglycémique.

La transformation des courbes est d'autant plus accusée que le jeûne a été plus prolongé.

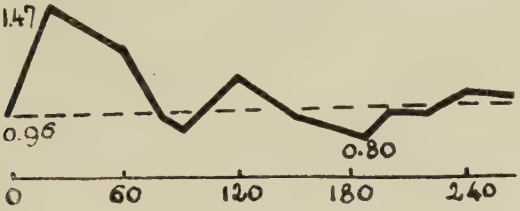
Une objection peut être faite à propos du chien n° 17 : c'est que le taux glycémique, après avoir atteint des valeurs hypoglycémiques, n'a plus été relevé, de sorte qu'on ne saurait affirmer son retour à la valeur initiale. La remarque est exacte; cependant, on sait combien la glycémie est fixe au cours du jeûne prolongé : après avoir baissé dans les premiers jours, elle se stabilise par la suite à 10 ou 20 centigrammes en dessous de la valeur normale, et ne redescend encore que dans les derniers moments de la vie; or, telle n'était pas la situation de ce chien, qui n'était qu'au 12e jour du jeûne, et dont les réserves glycogéniques, dosées 3 jours plus tard, étaient encore réelles. Enfin, l'appau-



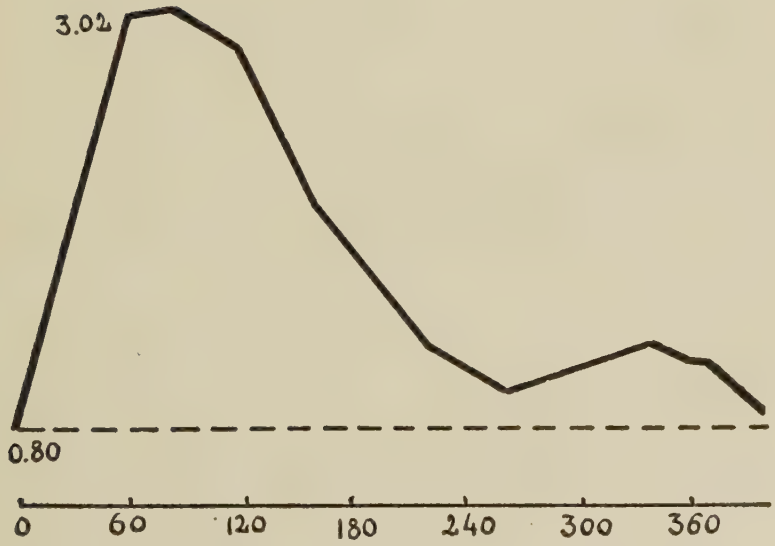
Courbe 69.



Courbe 70. — Courbes de tolérance au glucose obtenues chez le même chien (n° 17) avant (courbe 69) et après 12 jours de jeûne (courbe 70).



Courbe 71.



Courbe 72. — Courbes de tolérance au glucose obtenues chez le même chien (n° 18) avant (courbe 71) et après 24 jours de jeûne (courbe 72).

vrissement en réserves glycogéniques explique, pour une part aussi, l'intensité et la durée de cette phase hypoglycémique.

C. — *Conclusions.*

Le jeûne produit un enrichissement du pancréas en tissu insulaire et en insuline. Nos recherches ont précisé et certifié ce point en montrant que l'hyperplasie du tissu insulaire correspondait effectivement à une surcharge en insuline.

Ce n'est donc point par manque d'insuline que l'organisme ne peut utiliser le glucose qu'on lui sert.

L'épreuve de tolérance au glucose apporte des éclaircissements à ce problème. Il se produit une vague d'insulinémie réactionnelle, et cette réponse atteint même une intensité supérieure à la normale : ce qui est en rapport avec la surcharge insulinienne du pancréas. Mais cette réponse est retardée : là est le point vital de la question. Lorsqu'elle est enfin déversée dans le courant circulatoire, cette insuline produit son action habituelle, c'est-à-dire : 1° orienter le métabolisme général vers l'utilisation des glucides, d'où hausse du quotient respiratoire; 2° de permettre la glycogénopexie. Or, nous avons rappelé que Dann et Chambers, en particulier, avaient observé que le Q. R. ne s'élevait pas, tandis que la glycogénopexie était normale. On doit trouver l'explication de ceci dans le fait que le Q. R. était mesuré dans les 2 à 3 premières heures, alors que les réserves glycogéniques étaient dosées bien plus tard, après la 6e heure; la réponse insulinienne avait eu alors le temps de se produire.

En résumé, on peut penser que, sous l'influence du jeûne, l'aptitude du pancréas endocrine à répondre aux excitations glycémiques par une décharge insulinienne a subi un dérèglement, qui se traduit par un certain retard dans la réponse. Il semble qu'après un jeûne de longue durée, la décharge insulinique ne se produit que sous l'influence d'une hyperglycémie plus élevée et plus prolongée que nor-

malement. Ce fait nous paraît un exemple des habitudes hormonales dans l'aptitude réactionnelle des glandes endocrines. Quant à l'augmentation du tissu langheransien et à l'élévation de la teneur en insuline, elles semblent dues à une diminution de l'utilisation de cette hormone. Ce qui n'exclut pas d'ailleurs la possibilité d'une hypo-élaboration; mais ce qui est à la base du trouble glyco-régulateur apporté par le jeûne, ce n'est pas la pauvreté de l'organisme en insuline, mais le retard à l'exportation de cette hormone en dehors du pancréas.

Enfin, ces recherches sur le « diabète du jeune » permettent de démontrer cette notion de première importance, que la richesse en îlots de Langherans et en insuline n'est pas forcément l'indice d'une hyperactivité de la fonction insulinienne : *il peut y avoir hyperinsularisme et hyperinsulinisme sans hyperinsulinémie.*

V. — COMMENTAIRES

A. — *Sur l'état histologique du pancréas de chiens longtemps insulinés.*

Nous venons de voir que, sous l'effet d'injections répétées d'insuline, il se produit, au niveau du pancréas, une hyperplasie insulaire et une surcharge insulinienne.

C'est là un phénomène qui, au premier abord, semble paradoxal. Pourtant, il est absolument certain, et, mieux, il paraît être d'ordre tout à fait général :

Vaquez et Josué [223] ont, depuis longtemps, signalé que les injections répétées d'adrénaline amenaient une hyperplasie surrénale. On sait aussi que, par injection de parathormone, on produit « une hyperthrophie des parathyroïdes qui, histologiquement, rappelle beaucoup ce que l'on appelle l'adénome parathyroïdien » (Leriche [224]).

Courrier [225-226], Mercier et Gosselin [227], administrant à des animaux des extraits thyroïdiens, obtiennent des glandes thyroïdes à vésicules colloïdes dilatées.

Ainsi donc, le phénomène paraît général : sous l'effet d'une opothérapie spécifique, il se produit, au niveau de la glande, un enrichissement en produit de sécrétion. Mais il reste à savoir si cet aspect histologique correspond à un état d'hyperactivité fonctionnelle.

En ce qui concerne la thyroïde, l'aspect décrit par Courrier et par Gosselin et Mercier correspondrait au contraire à un état de repos fonctionnel, à un « bloquaque » correspondant à un entassement du produit de sécrétion, l'hyperactivité se traduisant au contraire par la diminution ou même la disparition de la substance colloïde, comme cela se présente dans certaines formes malignes de maladies de Basedow; telle est, du moins, l'opinion de certains auteurs, celle de Courrier, de Florentin [228] en particulier. Mais cette conception n'est pas acceptée de tous, et Thomas [229] a décrit un autre cycle morphologique correspondant à divers états fonctionnels. Et, en ce qui concerne surrénales, parathyroïdes et pancréas, nos connaissances sont encore plus obscures. Florentin et Picard [230] ont repris l'étude des cellules à granulation A de Lane, ou cellules du type 1 de Laguesse et Gontier de la Roche, décrites par ces auteurs dans les îlots de Langherans, et ont constaté effectivement « que ces cellules granuleuses, chromophiles, sont constamment apparues comme les témoins d'une hyperactivité langheransienne manifeste ». Mais cette conception n'a pas encore subi l'épreuve du temps. D'ailleurs, d'une façon générale, bien des histologistes mettent en doute ces notions de correspondance histophysiologiques, et Champy montre un certain scepticisme au sujet des tentatives expérimentales faites pour établir les relations qui peuvent exister entre l'hyperactivité d'une glande et ses aspects histologiques. Et, en ce qui concerne le pancréas, les conclusions de Collin nous paraissent plus prudentes : « Remarquons que nous ne

savons pas reconnaître les véritables signes du fonctionnement langheransien. »

En définitive, l'étude histologique ne permet pas de répondre à la question posée. Seule, l'exploration fonctionnelle, en nous montrant la tolérance au glucose de tels pancréas, nous en fournira les moyens.

B. — *Sur la valeur fonctionnelle de tels pancréas.*

Les pancréas des chiens longtemps insulinés, qui se montrent riches en insuline et en tissu insulaire, sont-ils des pancréas en hyperactivité ?

Nos recherches sur la physiologie du diabète du jeûne démontrent que la richesse en tissu insulaire n'est pas forcément l'indice d'une hyperactivité fonctionnelle. Comme nous l'avons fait remarquer dès le début de ce travail, on doit distinguer, dans la fonction insulinienne, deux phases : une phase d'élaboration et une phase d'exportation de l'hormone. Or, c'est celle-ci seule qui constitue l'activité effective du pancréas.

Or, qu'indique l'épreuve de la tolérance au glucose qui, justement, mesure cette réponse ? Elle montre qu'il se fait une décharge d'insuline très forte, mais que cette décharge apparaît retardée. Si on se rapporte aux schémas que nous avons donnés, il ne s'agit pas d'une « hyperactivité », mais d'une « dysactivité avec réponse insulinienne accrue et retardée ». La courbe type d'hyperactivité a été obtenue dans les cas de cures sucre-insuline que nous rapportons plus haut : dans ces cas, il faut considérer que deux facteurs agissent simultanément : l'insuline tout d'abord, comme cela se produit pour nos chiens, mais aussi l'apport accru en glucides; or, ce dernier facteur produit bien une hyperactivité pancréatique, comme Depisch et Hasenohrl l'ont montré (voir p. 100). Mais dans les cas de nos chiens, les conditions ne sont plus les mêmes : leur régime était indentique avant et pendant le traitement à l'insuline; donc, seule l'insulinothérapie

intervenait. Et l'on peut observer la différence des résultats en comparant les courbes chez les chiens n^{os} 1, 2, 3, 4, 47. d'une part, et dans nos observations II et III, d'autre part.

En définitive, nous pensons pouvoir conclure que l'insulinothérapie prolongée surcharge le pancréas en insuline, et peut amener des états d'hypoglycémie intermittente, mais qu'il ne détermine pas des états d'hyperactivité fonctionnelle, c'est-à-dire des états d'hyperinsulinémie.

L'observation du chien n° 4 montre que la courbe de tolérance au glucose se modifie par la suite si le traitement est encore poursuivi. Mais, n'ayant qu'une seule observation de cette sorte, nous ne pouvons sérieusement tenter une interprétation du phénomène.

C. — ***Sur la signification fonctionnelle des îlots de Langherans.***

Les considérations précédentes nous amènent à poser cette question. Les îlots de Langherans sont bien en rapport avec la richesse du pancréas en insuline et semblent bien mesurer quantitativement cette richesse; c'est une notion classique depuis longtemps, avec laquelle les résultats que nous avons rapportés concordent parfaitement. Mais la richesse insulaire n'est pas proportionnelle à l'activité endocrine du pancréas, ainsi que cela découle clairement des recherches sur la physiologie du diabète du jeûne que nous avons exposées. Suivant ces remarques, on peut se demander si, d'une façon analogue à ce qui existe pour la thyroïde, « l'îlot de Langherans » n'est pas, au moins pour une part, la forme d'entreposition de l'hormone.

CHAPITRE VI

ACTION DE L'INSULINE SUR LE FONCTIONNEMENT DU PANCRÉAS INTERNE A L'ÉTAT NORMAL ET AU COURS DES DIABÈTES SUCRÉS

Dès le début de l'ère insulinienne, était née une espérance, bien timide à la vérité, sur la valeur curative de l'hormone pancréatique. Si la plupart des auteurs n'attribuaient à ce traitement qu'une valeur substitutive, certains cependant croyaient percevoir dans les résultats obtenus l'indication d'une valeur curative.

Dès le début, les médecins nord-américains avaient signalé à la suite de l'insulinothérapie une augmentation de la tolérance au glucose, parfois considérable, que le simple régime, même sévère, n'avait pu produire. En 1923, Chabanier, Lobo-Onell et Lebert [231] rapportaient des cas de diabète consomptif avec acidose très améliorés par le traitement insulinique, amélioration qui persista pendant plusieurs mois après la cessation du traitement; Lereboullet citait des exemples analogues, tandis que M. Labbé et Rathery s'élevaient contre ce fait, pensant au contraire que l'insuline n'a d'action qu'autant que dure le traitement.

En 1926, E. Aubertin [232] posait la question : « L'insuline arrête-t-elle la progression du diabète ? Permet-elle d'augmenter la tolérance des diabétiques aux glucides ? Et peut-on espérer qu'à la longue elle peut amener la guéri-

son ? » Et, passant en revue les diverses publications, surtout américaines, faites à ce sujet, il concluait qu'un certain nombre d'auteurs, dont lui-même, avaient observé une augmentation passagère de la tolérance aux glucides, mais jamais des cas d'amélioration permanente durable.

Depuis lors, la question n'a cessé d'être débattue. Tout le monde admet aujourd'hui que l'insulinothérapie peut amener des améliorations et même des régressions du syndrome diabétique : telle est en effet la conclusion d'ensemble qui se dégage des diverses publications parues depuis cette époque Chabanier et Lobo-Onell [233], M. Labbé [234-235], Rathery [236], Cristesco [237], Vincent [238].

En 1931, Rathery [236] écrivait : « Il y a trois ans, avec Desgrez et Froment, dans un article de la *Presse médicale*, nous posions la question : l'insuline peut-elle guérir le diabète ? Après une étude approfondie, nous concluions que l'insuline peut être considérée, dans un certain nombre de cas, contrairement à l'opinion de la majorité des auteurs, comme agent curateur. Trois ans se sont écoulés et nous n'avons rien à changer à ce que nous avons dit. » Mais, en 1934, il ajoute [239] : « ... savoir si la disparition de ce diabète est définitive; j'ai vu passer des mois, mais je n'ai pas vu passer des années ».

Enfin, tout dernièrement, P. Mauriac [240] reprenait cette question et arrivait à une conclusion analogue : « Peut-on parler de guérison ? Nous ne le pensons pas. Pour tous ces malades, l'avenir doit être réservé. »

Mais si la guérison absolue et durable est discutable, il n'en est pas de même des améliorations importantes. Nombreuses sont les observations où l'on signale une telle amélioration du syndrome diabétique que, des accidents d'hypoglycémie apparaissant, force fut de diminuer progressivement les doses d'insuline : telle l'observation de Merklen, Wolf et Adnot [241], qui n'est qu'un exemple au milieu de bien d'autres. Tout médecin en a observé. Qu'on se rappelle l'observation VII, dans laquelle la dose d'insuline a pu

être ramenée progressivement de 100 à 10 unités. En voici encore deux exemples dans les observations XVII et XVIII, où cette amélioration est très nette, dans la dernière tout particulièrement, où, après avoir été au bord du coma, ce jeune homme de 21 ans a pu cesser tout traitement insulinique depuis un an.

Observation XVII.

Diabète infantile.

C... (Jean), 19 ans, entre salle 15, lit 33, le 22 novembre 1934. Son état est sérieux : glycosurie, 60 grammes par litre; cétonurie à 0,95; glycémie à 4 grammes. Température à 38°, due à une infection staphylococcique de la fesse secondaire à une injection.

Le diabète date de l'âge de 9 ans. Jean C..., dès ce moment (1923), fut soigné sous la surveillance du Professeur M. Labbé : régime et traitement insulinique. Depuis deux ans, Jean C... habite la Gironde. Arrivent les vendanges de 1934; il relâche son régime, mange du raisin à volonté, boit du moût. Les conséquences ne se font pas attendre, et, le 22 novembre, Jean C... était hospitalisé sur les conseils de M. le Professeur Aubertin.

Dès son entrée, il est mis à un régime comprenant 100 grammes de glucides, avec 2 × 60 unités, et la collection purulente est ouverte et largement drainée. La situation change rapidement d'allure, et, dès le deuxième jour, tout danger paraît écarté. Par la suite, l'équilibre s'avère difficile à réaliser : on est obligé de monter à 130 et même 150 unités (en 3 injections), bien que toute suppuration ait disparu. Et quand il sortira, le 5 janvier 1935, la situation sera la suivante : glycémie à jeun, 1 g. 70; glycosurie, 20 grammes; cétonurie, traces; avec un régime comprenant 90 grammes de glucides et 30 + 50 + 50 unités d'insuline. Dans l'intervalle, une cure de légumes verts avait été tentée, qu'on fut obligé d'interrompre au bout de 36 heures, le petit malade étant en imminence de coma acidosique (140 g. de glycosurie et 4 g. 10 de cétonurie).

Depuis sa sortie de l'hôpital, nous avons pu suivre notre petit malade, grâce à l'obligeance du Docteur Raffin et à l'intelligence médicale de Jean C... et de sa famille, qui dresse journellement un tableau de la situation.

Dans le courant du mois de janvier, la glycosurie diminue et finit par disparaître, et l'insuline peut être abaissée à 116 unités. L'état général est splendide. Cette amélioration va même dépasser les limites, car, pour la première fois, le 14 février, Jean C... présente dans le cours de l'après-midi des accidents mineurs d'hypoglycémie. Deux jours après, en pleine nuit, sa mère est réveillée par la respiration bruyante de son enfant qu'elle trouve dans le coma, en pleine convulsions. Elle réussit à lui introduire dans la bouche quelques gorgées d'eau sucrée, et tout rentre dans l'ordre. Dès le lendemain, la quantité d'insuline est abaissée à 80 unités (20 + 30 + 30), sans que la glycosurie apparaisse.

Depuis lors, la glycosurie ne dépasse pas 5 grammes par 24 heures; le plus souvent même, elle est à 0. Et l'insuline a pu encore être abaissée peu à peu; la dose est de 62 unités (16 + 23 + 23) à partir du 16 juillet.

Observation XVIII.

Diabète grave transitoire.

D... (Joseph), 24 ans, se présente le 21 juillet 1934, adressé par le Docteur Blanc, de Marseille. Son histoire est la suivante :

Santé parfaite jusqu'en mars 1934; il faisait alors son service militaire et avait été affecté à Benil, dans les Alpes-Maritimes; d'octobre 1933 à mars 1934, D... avait très bien supporté toutes les fatigues du service militaire et n'avait jamais fait d'infirmerie. Le 5 mars 1934, il est pris d'une angine rouge, avec température à 39°. Au bout de cinq jours, tout était fini, et D... était sur pied; il restait cependant très fatigué et était surpris de sa soif intense, malgré son anorexie. Même état jusqu'au 26 mars, date à laquelle il est dirigé sur l'hôpital de Marseille; amaigrissement de 12 kilos en 3 semaines (48 kilos au lieu de 60 kilos), 188 grammes de glycosurie par 24 heures pour une diurèse de 6 à 7 litres, acétonurie, glycémie à 3 g. 80. Il a perdu tout appétit, se plaint de douleurs épigastriques, présente de temps à autre une diarrhée jaunâtre.

Pendant un mois, il est traité uniquement par le régime de restriction glucidique. Son poids augmenta, mais la glycosurie ne descendit pas au-dessous de 100 grammes, la glycémie restant aux environs de 2 g. 80.

On commence alors un traitement par l'insuline, avec 40 × 2 unités par jour, avec un régime dont nous n'avons pu savoir exactement la teneur en glucides. La glycosurie se stabilise autour

de 70 grammes, la glycémie autour de 2 grammes; l'état général s'améliora progressivement (soit à partir du 26 avril).

Le 18 juin 1934, Joseph D..., qui vient d'être réformé, quitte l'hôpital de Marseille et va chez lui dans l'Ariège. La conséquence de ce départ est la *suppression brusque de toute insuline*, D... se contentant de suivre tant bien que mal le régime prescrit. Malgré cela, il se portait bien, mangeait avec appétit, urinait normalement, buvait sans excès, ne maigrissait pas. Il ne fit faire aucune analyse d'urine.

Ce n'est que le 19 juillet 1934, soit un mois après, qu'il vient à Bordeaux où il a trouvé un emploi de garçon de café, et, le 21 juillet, il se présente dans le service de M. le Professeur Mauriac.

Dans ses *antécédents*, on note : pas de maladies éruptives, pas de maladie vénérienne; des habitudes éthyliques sans signe d'intoxication; il y a 3 ans, un accident de motocyclette : coma de 24 heures, trépanation.

Examen à l'entrée : après avoir écouté son histoire, qui nous apprend la cessation brusque de l'insuline depuis un mois, au cours d'un diabète grave, nous avons été surpris des résultats suivants :

Poids, 58 kilos; glycosurie, 5 g. 15 p. 1.000; cétonurie, 0; glycémie, 1 g. 30.

L'examen somatique est à peu près négatif; à retenir simplement : la diminution des réflexes rotuliens, l'abolition des réflexes achilléens; une tension artérielle de : Mx, 15; Mn, 8; Io, 7.

Devant ces examens, on lui a conseillé un régime de restriction glucidique, l'insuline ne paraissant pas nécessaire. En pratique, D... mange la nourriture de tout le monde, dont il supprime le pain, les légumes secs, les féculents. Malgré un emploi de garçon de café, il nous assure supprimer tout alcool.

Depuis lors, D... vient de temps en temps dans le service. Les analyses successives ont donné les résultats suivants :

	Glycosurie %	Cétonurie	Glycémie	Poids
21 juillet 1934	5 g. 15	0	1 g. 30	58 kg.
30 juillet 1934	7 g. 75	0	1 g. 05	—
7 septembre 1934 .	0 g.	0	0 g. 75	—
23 octobre 1934 ...	7 g. 50	0	1 g. 80	—
15 décembre 1934 ..	8 g. 10	0	1 g. 95	—
20 mars 1935	1 g.	0	1 g. 60	—
24 mai 1935	0 g.	0	—	57 kg.
15 juillet 1935	0 g.	0	—	—

En résumé, il s'est agi d'un diabète grave, à marche rapide, s'étant installé au décours d'une angine (le traumatisme crânien antérieur de 3 ans ne peut vraiment être invoqué comme facteur causal), diabète qu'un régime de restriction ne fait que tempérer légèrement, mais qui, au bout de 2 mois de traitement insulinique, a subi une telle amélioration qu'on peut cesser toute injection d'insuline; il ne persiste qu'un léger trouble de la glycorégulation.

Il paraît donc certain que l'insulinothérapie amène des améliorations que le régime seul n'avait pu produire.

On pourrait même penser que cette action favorable de l'insuline puisse dépasser le but et produire jusqu'à un état d'hyperinsulinisme. L'observation rapportée par Rathery [239] sous le titre d' « hypoglycémie intermittente » pose en effet la question :

Femme de 44 ans. Il y a 7 ans, fièvre typhoïde au cours de laquelle on aurait constaté un corps réducteur dans les urines. On lui fait alors une injection d'insuline de 10 unités, un jour sur deux, pendant 6 mois avec un repos de 1 semaine toutes les 6 semaines. Elle eut, pendant cette période, plusieurs malaises sérieux relevant de l'insuline. Quand elle est adressée à M. le Professeur Rathery, il y a au moins 4 ans qu'elle présente, de temps en temps, des troublès qui relèvent d'une hypoglycémie contrôlée. Entre temps, elle présente de la glycosurie; et c'est à cause de cette glycosurie qu'il lui était continué un traitement insulinique, qui fut, à un moment, de 44 unités parfois, en deux fois. Les courbes de tolérance au glucose montrent, le plus souvent, une exagération de la face hyperglycémique, avec accentuation de l'hypoglycémie post-hyperglycémique.

Cette succession d'un état d'hypo puis d'hyperinsulinisme a été observée, mais dans certains cas bien précis : telle l'observation de Bickel [242], où il s'est agi d'un carcinome langhéransien du pancréas, ayant amené tout d'abord un état diabétique, puis un état d'hypoglycémie par hyperinsulinisme. Mais l'observation de Rathery est d'un autre ordre, nous semble-t-il, et on peut se demander si le traitement insuli-

nique, qui a été institué au début, puis repris par périodes, n'a pas amené cet état d'hypoglycémie intermittente, tout à fait comparable à ce que nous avons obtenu chez nos chiens. C'est la même question qui se pose que pour les améliorations des diabètes.

On a parlé de « pouvoir curateur » de l'insuline, de « régénération insulaire » sous son action; on a pensé que cette hormone possédait une action excitatrice sur son propre tissu de sécrétion.

Cette conception et-elle fondée ? Nous pensons que les études de morphologie et de physiologie que nous avons poursuivies au sujet de l' « action des injections réptées d'insuline sur l'état du pancréas interne » apporte une contribution nouvelle à cette question.

*
* *

Trois hypothèses sont susceptibles d'expliquer la production de cette hyperplasie insulaire et de cet enrichissement en insuline.

1° L'insuline injectée active la sécrétion insulinique;
2° L'insuline injectée est accumulée dans le pancréas;
3° L'insuline injectée produit une mise au repos de l'organe insulaire qui stocke sa propre insuline endogène.

1° L'insuline injectée active la sécrétion insulinique.

Cette action peut s'exercer directement ou indirectement.

a. Action directe. — C'est cette action qui a été pressentie dès le début de l'ère insulinienne. Et c'est dans ce sens qu'on parlait de « régénération insulaire ». *A priori*, cette hypothèse nous paraît inacceptable, car illogique et contraire aux lois de biologie générale. Qu'un état d'hyperglycémie produise une excitation de l'organe insulaire, c'est normal, il s'agit d'une hyperactivité compensatrice. Mais qu'un produit de sécrétion active le fonctionnement de sa propre

glande génératrice, c'est une conception qu'on ne devra accepter que si les autres sont démontrées fausses. Et si nous passons à la clinique humaine, peut-on concevoir qu'un pancréas de diabétique ne s'activerait pas en présence d'une hyperglycémie permanente, c'est-à-dire en présence de son excitant physiologique par excellence, et s'activerait au contraire en présence de son hormone ! Ce serait paradoxal.

D'ailleurs, la courbe obtenue dans les premiers mois n'est pas une courbe d'hyperactivité, mais au contraire la courbe d'un pancréas en pléthore insulinienne, certes, mais répondant un peu tardivement à l'excitation hyperglycémique.

Aussi nous ne croyons pas à cette hypothèse, qui n'est que l'application de la théorie « d'action homostimulante de l'opothérapie spécifique », défendue par Hallion [243] en 1928, mais qui fut très combattue par la suite.

β. Action indirecte. — Collin et ses collaborateurs [200] pensent que l'insuline agit par l'hypoglycémie qu'elle entraîne. Il se produirait en un premier temps une excitation du système hyperglycémiant, et ce ne serait que secondairement que le pancréas s'hypertrophierait en réponse à l'excitation incessante du système antagoniste en fonctionnement accru.

Il est possible que Collin ait produit l'hypoglycémie en expérimentant chez des cobayes; mais il n'apporte aucun dosage à ce sujet. Il n'en est pas de même dans nos expériences, et ceci d'une façon certaine : l'injection de 5 unités d'insuline était faite 5 à 10 minutes avant une soupe comprenant 150 grammes de viande et 150 grammes de pain; dans ces conditions, il ne se produit pas d'hypoglycémie. Nous avons contrôlé le fait à plusieurs reprises.

Voici deux expériences à ce sujet :

Chien 4 (au bout de un an de traitement).

Glycémie initiale : 1,13.

Evolution de la glycémie : 1,22 — 1,19 — 1,31 — 1,26 — 1,13 (dosages effectués à la 30e, 60e, 240e, 300e et 360e minute).

Chien 6 (au 3e jour du traitement).

Glycémie initiale : 0,98.

Evolution de la glycémie (dosages effectués toutes les 20 minutes) : 1,07 — 1,16 — 0,94 — 1,01 — 0,98 — 1,05 — 0,98 — 1,17 — 1,17 — 1,22 — 1,16 — 1,19 — 1,08 — 0,99 — 0,96.

Ceci prouve que l'hypothèse de Collin n'est pas juste. Ce n'est point par l'hypoglycémie que l'insuline agit, mais bien par elle-même.

2° L'insuline injectée est accumulée dans le pancréas.

Que devient l'insuline injectée ?

J.-F. et C. Heymans [244] trouvent que, chez le lapin, même à la dose de 15 unités physiologiques données en injection intraveineuse, l'insuline disparaît du sang après 2 à 4 minutes.

Kepinov et Petit-Dutaillis [245-246-247] constatent également cette rapide disparition que le foie joue vraisemblablement un rôle important dans la fixation de l'hormone.

Horsters [248] a réalisé des expériences plus complètes, et a recherché l'insuline dans tous les organes (poumons et système nerveux non compris). Il a observé que :

Après injection de 20 unités par voie veineuse, l'insuline va se fixer tout d'abord au niveau du foie; elle n'apparaît dans le muscle en quantité appréciable qu'après 60 minutes et y atteint son maximum au bout de 120 minutes; à ce moment, on peut y retrouver les 50 p. 100 au moins de la quantité injectée; il se fait donc secondairement un transport de l'insuline du foie vers les muscles.

En injection sous-cutanée, l'insuline va directement au niveau des muscles, où elle atteint son maximum au bout de 60 minutes. Dans les deux cas, l'insuline trouvée dans les autres organes (soustraction faite de l'insuline pré-existante) est minime, presque nulle dans les reins, un peu plus forte dans la rate et le pancréas.

Ainsi donc, ce sont le foie et les muscles qui retiennent

électivement l'insuline, et non pas le pancréas, celui-ci n'en fixant pas plus que la rate. Si donc la deuxième hypothèse de l'emmagasinement de l'insuline injectée, par le pancréas, était exact, on devrait en trouver également dans la rate. Ce dosage a été effectué chez le chien n° 4 au bout de 13 mois de traitement; elle ne contenait pas d'insuline, le muscle non plus d'ailleurs.

Cette deuxième hypothèse n'est donc pas confirmée par les faits.

3° L'insuline injectée produit une mise au repos de l'organe insulaire qui stocke sa propre insuline endogène.

Cette conception, *a priori*, nous apparaît beaucoup plus logique; l'emploi d'insuline exogène supplée la fonction endocrine du pancréas, qui, ne s'arrêtant pas d'élaborer tout aussitôt, entasse et met en réserve le produit sécrété. Ainsi s'explique l'enrichissement en tissu insulaire et en insuline, tout comme cela se produit au cours du jeûne prolongé. Dans ce dernier cas, le pancréas stocke l'insuline élaborée dont l'exportation n'est pas déclenchée par suite de l'hypoglycémie de base qu'entraîne le jeûne. Dans le cas de l'insulinothérapie, le même stockage est réalisé, parce que l'insuline élaborée est en partie inutilisée par suite de la suppléance réalisée par la thérapeutique. Le mécanisme reste le même : *stockage par défaut d'exportation*. Stockage complet par exportation nulle, dans le cas de jeûne; stockage incomplet par exportation réduite, dans le cas de l'insulinothérapie. Si cette conception est juste, la richesse insulienne doit être plus grande dans le premier cas que dans le deuxième : que l'on se rapporte aux tableaux donnés pages 172 et 190, et l'on verra que ces hypothèses s'y vérifient. Mais si, au point de vue statique pur, ces deux états expérimentaux se superposent, ils diffèrent au contraire nettement quand on les examine au point de vue dynamique; le pancréas du chien jeûneur est un pancréas au repos fonctionnel absolu, ne recevant aucune excitation hyperglycémique : aussi répond-il

par une courbe de tolérance de plus en plus amplifiée; le pancréas du chien insuliné, au contraire, reste en fonctionnement puisque journellement excité par l'apport alimentaire, mais en fonctionnement réduit parce que suppléé en partie par l'insuline exogène. Si l'apport glucidique était lui-même accru, alors l'apport d'insuline ne suffirait pas à suppléer, et le pancréas serait directement et totalement excité : il en résulterait une excitation fonctionnelle de l'organe, avec utilisation immédiate de l'insuline élaborée, sans stockage.

Cette hypothèse n'a pu être vérifiée histologiquement, mais sa partie physiologique a été contrôlée; le pancréas répond alors par une courbe d'hyperactivité (obs. II et III, p. 178 et 179).

En résumé, l'insulinothérapie, pratiquée dans les conditions normales d'alimentation, détermine un état du pancréas interne, qui, tant au point de vue structural que fonctionnel, tient le milieu entre l'état que crée le jeûne prolongé et celui que crée une cure mixte insuline-glucose.

L'insulinothérapie détermine un état d'hyperinsularisme, avec hyperinsulinisme, avec possibilité d'hypoglycémie intermittente, mais sans hyperinsulinémie.

Pour terminer, on doit se demander ce que finalement il adviendrait si les injections d'insuline étaient indéfiniment continuées. Arriverait-on à produire une atrophie du pancréas interne ? C'est la conclusion à laquelle arrive Courrier [226] au sujet de la thyroïde; mais il ne s'appuie que sur des examens histologiques dont nous avons vu la fragilité. D'ailleurs, une autre éventualité nous apparaît possible : si le pancréas répond tardivement, il n'en répond pas moins, produisant alors une hypoglycémie réactionnelle intense; ces décharges hypoglycémiques répétées deux fois par jour, au moment de chaque soupe, provoqueront à la longue une excitation fonctionnelle du système hormonal hyperglycémiant; et progressivement se constituera un nouvel équilibre hormonal, à un niveau supérieur. C'est ce que

semblent traduire les courbes obtenues au bout de 12 et de 14 mois de traitement, qui montrent non point une phase hyperglycémique de plus en plus ample et prolongée, mais au contraire tendant vers la normale, avec une hypoglycémie réactionnelle diminuée mais d'horaire normal. Cependant, nos expériences sur ce point sont insuffisantes pour nous permettre de conclure d'une façon certaine.

*
* *

Ainsi donc, l'insuline ne produirait pas une excitation génératrice du tissu langhéransien, mais permettrait à celui-ci de s'enrichir en insuline, par suite de la suppléance ainsi apportée. Il reste à appliquer cette notion au cas particulier des diabètes sucrés.

Divers auteurs, dont Ssobolew [240], R. Léi ine [250-251], Homans [252], Allen [253], Choay [254], Verzar et Kuthy [255] ont montré que par sursaturation glucidique, on arrivait à produire un état diabétique; à ce stade est constitué un cercle vicieux, qui amènera progressivement le pancréas à un état de déchéance totale, irrémédiablement, sans qu'il lui soit possible de se rétablir; par son insuffisance interne, il ne peut s'opposer à l'hyperglycémie, et cette hyperglycémie permanente accentuera à son tour les lésions. Les régimes de restriction, les cures de jeûne peuvent, en partie, remédier à cet état de choses, en diminuant l'hyperglycémie due à la surcharge alimentaire; d'où les améliorations observées, mais dans les cas seulement où le pancréas est encore suffisamment actif [256].

L'insulinothérapie agit dans le même sens et suivant le même mécanisme, mais avec une intensité beaucoup plus grande, car elle réalise, lorsqu'elle est suffisante, une suppléance absolue; dans ces conditions, le cercle vicieux étant rompu, le pancréas interne, à condition qu'il n'ait pas perdu tout pouvoir élaborateur, peut arrêter l'évolution des lésions, reconstituer ses réserves insuliniques et récupérer des fonctions sécrétrices plus normales; il se trouvera alors en état de mieux répondre aux excitations glycémiques.

De là ces améliorations de la tolérance aux glucides; leur durée sera fonction, d'une part, de la perfection de la cure insulinique, et, d'autre part, de l'intensité de la lésion pancréatique; et l'on conçoit que, de par la nature même de leur mécanisme, ces améliorations ne soient, la plupart du temps, que de courte durée, mis à part quelques cas exceptionnels. De là également ces transformations de la « courbe de tolérance au glucose », signalées dans le chapitre précédent.

***

Ces considérations conduisent à des déductions intéressantes concernant la thérapeutique et la diététique à appliquer aux diabétiques; il n'est pas dans nos intentions d'aborder ici ce problème tout d'actualité, mais nous dégagerons les notions fondamentales :

a) L'hyperglycémie est l'excitant physiologique de la fonction insulinienne; mais une surcharge glucidique surmène le pancréas interne, d'autant plus facilement que celui-ci est déjà lésé.

b) Le traitement insulinique ne produit pas une excitation génératrice du tissu insulaire, mais, par suppléance, permet au pancréas interne de panser ses lésions et de reconstituer ses réserves insuliniques au prorata de ses lésions définitives bien entendu.

c) Le régime riche en glucides, employé seul, amènerait fatalement une aggravation des lésions pancréatiques. Tandis que l'insulinothérapie intensive avec un régime trop réduit, amenant une hypoglycémie relative permanente, diminuerait l'activité du pancréas interne.

d) C'est donc dans un juste milieu que paraît devoir se situer le traitement idéal :

— Insulinothérapie suffisante pour que la charge alimentaire n'amène pas un surmenage pancréatique;

— Ration glucidique suffisante pour que la fonction insulinienne soit normalement entretenue.

CONCLUSIONS

I. — Des diverses épreuves qui ont été proposées dans le but d'explorer le fonctionnement du pancréas interne, celle qui consiste à faire ingérer une solution glucosée (50 g. de glucose dans 150 cm^3 d'eau) et à suivre l'évolution de la glycémie (épreuve de la tolérance au glucose) apparaît comme la plus sûre. Basée sur la production d'une vague d'insulinémie réactionnelle à l'hyperglycémie véritable excitant physiologique, elle objective la seule action indiscutable de l'insuline, qui est la baisse du taux glycémique de la circulation générale.

II. — Cette vague d'insulinémie réactionnelle marque son empreinte sur toutes les parties de la courbe glycémique. Mais une phase de la courbe apparaît, dans sa production, d'essence spécifiquement insulinienne : c'est la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique.

L'expérimentation a permis d'établir des schémas de fonctionnement du pancréas interne : hyperactivité, hypoactivité, dysactivité fonctionnelle.

III. — Les conclusions, tirées de l'expérimentation, paraissent applicables aux cas des diabètes sucrés. Mais la variabilité spontanée du taux glycémique chez le diabétique ne permet pas d'interpréter toutes les courbes obtenues. Seules seront valables celles dans lesquelles il sera possible de définir un taux glycémique d'équilibre par rapport auquel seront jugées les variations glycémiques.

Sous ces conditions, la courbe de tolérance au glucose ren-

seigne sur l'état fonctionnel du pancréas interne. Cette éventualité s'est présentée 7 fois sur 12 cas de diabète que nous avons étudiés; dans 5 cas, il y avait hypoactivité pancréatique; dans les 2 autres cas, la courbe indiquait une décharge insulinienne convenable : ces 2 cas se sont trouvés être 2 diabètes infantiles.

De plus, nous avons constaté que, sous l'effet d'une insulinothérapie bien conduite, ces courbes peuvent ou non se modifier dans le sens d'une amélioration du fonctionnement pancréatique interne. Ces modifications fonctionnelles paraissent répondre à des états structuraux définis. Nous croyons pouvoir conclure que : 1° dans les cas où une courbe se montre et reste du type « hypoactivité », il s'agit d'un diabète avec pancréas organiquement très lésé; 2° dans les cas où la courbe, du type « hypoactivité », se transforme dans le sens de l'amélioration, il s'agit d'un pancréas qui, après avoir été fonctionnellement déficient, reste cependant capable de restaurer son tissu langheransien, donc relativement indemne de lésions organiques, et d'autant plus indemne que la transformation aura été plus rapide et plus complète.

IV. — Dans la fonction insulinienne, on doit distinguer une phase d'élaboration et une phase d'exportation de l'hormone. C'est cette dernière, seule partie dynamique de la fonction insulinienne, qu'explorent les épreuves fonctionnelles, et, en particulier, l'épreuve de la tolérance au glucose. Les variations des deux processus peuvent se faire dans le même sens, mais peuvent aussi être dissociés : c'est ainsi que le pancréas peut être riche en îlots et en insuline et ne pas provoquer d'hyperinsulinémie.

V. — Le jeûne prolongé, qui diminue le pouvoir d'utilisation des glucides, s'accompagne cependant d'une augmentation du tissu langheransien et d'une surcharge du pancréas en insuline. L'étude fonctionnelle montre que, dans ces cas, la décharge insulinique est forte mais retardée.

Le mécanisme intime du « diabète du jeûne » ne semble donc pas dû à un appauvrissement de l'organisme en insuline. On peut penser au contraire que, sous l'influence du jeûne, l'aptitude du pancréas endocrine à répondre aux excitations glycémiques par une décharge insulinique a subi un dérèglement, qui se traduit par un certain retard dans la réponse. Il semble que la décharge insulinique ne se produit que sous l'influence d'une hyperglycémie plus élevée et plus prolongée que normalement. Ce fait nous paraît un exemple de l'importance des habitudes hormonales dans l'aptitude réactionnelle des glandes endocrines. Quant à l'augmentation du tissu langheransien et à l'élévation de la teneur en insuline, elles semblent dues à une diminution de l'utilisation de cette hormone.

VI. — Cet exemple du diabète du jeûne montre bien la dissociation qui peut exister entre les deux phases de la fonction insulinienne. La richesse pancréatique en insuline est une chose, l'insulinémie en est une autre; ce sont les deux aspects, statique et dynamique, de la fonction endocrine du pancréas. La richesse en insuline nous a toujours paru s'accompagner d'hyperinsularisme; mais il peut y avoir surcharge en insuline, sans hyperinsulinémie.

VII. — L'administration prolongée d'insuline produit, dans un organisme normal, une augmentation du tissu insulaire du pancréas, et son enrichissement en insuline. Ce nouvel état structural peut provoquer des états d'hypoglycémie intermittente. Mais, ainsi que les courbes de tolérance au glucose en font foi, il ne s'agit pas d'une hyperactivité de la fonction insulinienne; cette hyperactivité s'observe comme conséquence des régimes de surcharge glucidique transitoire; l'administration prolongée d'insuline, au contraire, paraît bien enrichir le pancréas en insuline, mais, en même temps, modérer sa réactivité fonctionnelle; l'enrichissement en insuline paraissant donc dû à une diminution de l'utilisation de cette hormone par l'organisme.

VIII. — Ces déductions permettent de penser que lorsqu'elle produit des améliorations fonctionnelles au cours des diabètes, l'insulinothérapie n'agit pas en activant la fonction insulinienne, mais en instituant une médication de suppléance qui met au repos relatif le pancréas interne, lui permet de stocker l'insuline endogène dans un parenchyme langheransien hyperplasié, ce qui évite un surmenage fonctionnel de l'organe et rend possible une amélioration fonctionnelle.

IX. — Enfin, ces considérations entraînent des déductions sur la valeur respective des régimes restrictifs ou riches en glucides et de l'insulinothérapie.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 février 1936.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1. La Barre (J.). — Diabète et insulinémie. Paris, Masson, 1933.
2. Delaunay (H.). — L'équilibre glycémique. *Biologie médicale*, 32e année, vol. XXIV, n° 7, juill. 1934.
3. La Barre, M. Labbe et R. Boulin, R. Lemieux et S. Leblong. — XXIIIe Congrès français de médecine, Québec, 27-30 août 1934.
4. Polonowski (M.) et Warembourg (H.). — L'indice chromique résiduel. Nouveau test d'insuffisance glycolytique. Sa signification et sa valeur diagnostique. *Presse médicale*, n° 38, p. 793, 13 mai 1933.
5. Binet et Polonowski. — L'indice chromique résiduel chez le chien dépancréaté. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 116, p. 295, 1934.
6. Polonowski (M.), Warembourg (H.) et Driessens (J.). — L'influence des injections d'extrait de rate sur le métabolisme des glucides. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 120, p. 181, 1935.
7. — Action de la sécrétion thyroïdienne sur les variations de l'indice chromique résiduel du plasma sanguin. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, p. 585, 1935.
8. Radoslaw. — *Wiener Arch. f. inn. Med.*, t. 8, p. 395, 1924.
9. Sendrail. — L'étude de la glycorégulation par le test de tolérance à l'insuline. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 99, p. 1901, 1928.
   — L'épreuve de tolérance à l'insuline. *Ann. de méd.*, t. 27, n° 3, p. 289, mars 1930.
10. Norgaard (A.) et Thayssen (E.-H.). — Recherches cliniques sur l'effet des injections intraveineuses d'insuline. *Acta Medica Scandinavica*, t. 72, p. 492, 1929; t. 73, p. 125, 1930.

11. Aubertin (E.) et Trinquier. — De l'utilité des aires d'hypoglycémie dans l'étude de l'action hypoglycémiante de de l'insuline chez le chien. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 110, p. 197, 1932.

— Etude comparative des aires d'hypoglycémie insulinique chez le chien normal en état de veille, par voie sous-cutanée et intraveineuse. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 110, p. 968, 1932.

12. Hess Thayssen. — *Acta Medica Scandinavica*, t. 73, p. 408, 1930.

13. Labbe (H.), Boulin (R.), Escalier, Uhry. — Note sur l'hypoglycémie provoquée chez les diabétiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 107, p. 655, 1931.

14. Labbe (H.), Escalier, Uhry (P.). — L'hypoglycémie insulinique provoquée chez les diabétiques. *Presse médicale*, p. 1185, 1934.

15. Baudoin, Lewin et Azerad. — Sur l'épreuve de l'hypoglycémie chez les diabétiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, p. 686, 1935.

16. Aubertin et Castagnou. — Etude comparative de l'action hypoglycémiante de l'insuline, chez les mêmes chiens, avant et après dépancréatisation. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 697, 1935.

17. Crèze. — Les diabètes à régulation glycémique insulino-instable. Thèse Bordeaux, 1934.

18. Castagnou (R.). — Thèse de médecine, Bordeaux, 1936.

19. Aubertin (E.). — Dans quelle mesure est-il possible de dépister cliniquement une carence en insuline à l'origine d'un diabète sucré, *in* Le diabète sucré; questions controversées de clinique et de pathogénie, Masson, édit., Paris, 1935.

20. Freud (J.) et Saadi-Nazim. — Action des injections intraduodénales d'acide sur la sécrétion interne du pancréas. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 95, p. 571, 1926.

21. Gley (E.) et Hazard (R.). — Excitation simultanée de sécrétion interne et externe du pancréas. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 99, p. 16, 1928.

22. La Barre et Ledrut. — A propos de l'action hypoglycémiante des extraits duodénaux. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 115, p. 750, 1934.

23. — Maintien en vie de chiens totalement dépancréatés par les extraits duodénaux. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 115, p. 1223, 1934.

24. — Action de l'incrétine sur la glycosurie des chiens dépancréatés. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 116, p. 1210, 1934.

25. — Teneur en glucose du sang prélevé à l'artère et à la veine fémorales au cours de l'hypoglycémie provoquée soit par la sécrétine, soit par l'incrétine. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 797, 1935.

26. Winter (L.-B.) et Smith (W.). — A propos d'une relation possible entre le pancréas et les parathyroïdes. — *Journ. of Physiol.*, t. 58, p. 108, 1923.

27. Magenta (M.-A.). — Action de l'insuline sur les animaux ayant subi l'ablation des parathyroïdes. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 95, p. 817, 1926.

28. Forrest (W.-D.). — Effet des parathyroïdes sur la courbe glycémique après injection d'insuline. *British medical Journal.*, t. 2, p. 916, 1923.

29. Olmer (J.), Paillas (J.-E.), et Sicnasi (S.). — Action de l'extrait parathyroïdien sur la glycémie des diabétiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, p. 1264, 1935.

30. Ferrannini. — Action de l'extrait parathyroïdien sur la glycémie et la glycosurie des diabétiques. *Il Policlinico*, p. 366-379, 1re juin 1935.

31. Anselmino (K. J.), Hérold (L.) et Hoffmann (F.). — Au sujet de l'hormone pancréatotrope de l'hypophyse. *Klinische Wochenschrift*, t. 2, p. 1245, 12 août 1933.

32. Hazard (R.). — Données expérimentales sur les excitants de l'insulino-sécrétion et les inhibiteurs de l'hyperglycémie adrénalinique. *Progrès médical*, n° 50, 11 déc. 1935.

33. Staub. — Métabolisme intermédiaire du glucose. *Biochem. Zeitschr.*, t. 118, p. 93, 1921.

— Le comportement de la glycémie après administration *per os* de petites quantités de glucose. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, t. 140, p. 44, 1921.

34. Boller, Uberrack, Falta. — Sur la mise en évidence de l'insuline dans le sang par la transfusion. *Klinische Wochenschrift*, p. 753, 7 avril 1934.

35. Foster. — *Journal of biological Chemistry*, t. 55, p. 291 et 303, 1923.

36. Franck, Nothmann et Wagner. — *Arch. Experim. Path. u. Pharm.*, t. 82, p. 55, 1926.

37. Hoet. — Introduction physiologique à l'étude des indications thérapeutiques de l'insuline en dehors du diabète. XXI[e] Congrès français de médecine, Liége, 1930.

38. Depisch et Hasenohrl. — Recherches comparatives entre la glycémie capillaire et la glycémie veineuse après administration de sucre. *Klinische Wochenschrift*, t. 2, p. 1631, 1928.

39. — Recherches sur le sang capillaire et sur le sang veineux après administration de sucre et injection d'insuline. *Klinische Wochenschrift*, n° 42, p. 1943, 1929.

40. Chauveau et Kaufmann. — *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 6 et 13 févr. 1893.

41. Mauriac (P.) et Aubertin (E.). — Etude de la glycolyse *in vivo* par le dosage du sucre sanguin artériel et veineux de certains organes, avant et après l'injection d'insuline. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 554, 1924.

42. — A propos de la glycolyse tissulaire dans le diabète expérimental. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 1101, 1925.

43. Grott. — Du cycle des recherches sur la régulation du sucre sanguin. *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, t. 25, n° 2, p. 140-163, févr. 1935.

44. Landau, Hercenberg et Beiless. — Contribution à l'étude du diabète sucré basée sur les recherches de la glycémie capillaire et veineuse. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, mars et juin 1935.

45. Darnaud. — L'équilibre glycémique. Thèse Toulouse, 1935, Baillière, édit., Paris, 1936.

46. Wishnofsky (M.) et Byron (C. S.). — Le quotient respiratoire. Son emploi pour le diagnostic du diabète sucré. *Archiv. of Internal, Medicine*, p. 470, sept. 1931.

47. Houssay et Biasotti. — Utilisation du glucose par les chiens sans hypophyse et sans pancréas. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 116, p. 898, 1934.

48. Binet et Marquès. — La glycolyse pulmonaire chez le chien normal et chez le chien dépancréaté. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 113, p. 1394, 1935.

49. Magne, Mayer et Plantefol. — Association des physiologistes, p. 103, 1931.

51. Baudoin. — Etudes sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale. Thèse Paris, 1908-1909.
52. Folin et Berglund. — Quelques nouvelles observations et interprétations au sujet du transport, de la rétention et de l'excrétion des glucides. *Journal of biological Chemistry*, t. 51, p. 213, 1922.
53. Rubino et Varela. — L'hypoglycémie après administration de sucre par voie rectale. *Klinische Wochenschrift*, n° 48, 1922.
54. Scott (H. G.) et Zweighaft (F. B.). — Le sucre du sang chez l'homme, consécutivement à l'administration rectale de dextrose. *Archiv. of Internal. Medicine*, t. 49, p. 221, 1932.
55. Rathery et Y. Laurent. — Les modifications de l'hyperglycémie provoquée dans les divers territoires vasculaires à la suite d'absorption de glucose chez le chien normal, inanitié et phloriziné. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 107, p. 776, 1931.
56. Staub. — *Zeits. f. Klin. Med.*, t. 140.
57. Meyer. — Cité par M. Labbé [75].
57 *bis*. Labbé (M.). — L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée. Son application à la clinique. *Annales de médecine*, t. 17, p. 116, 1925.
58. Goffin (J.). — L'hypoglycémie alimentaire précoce. LVI[e] Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences, Bruxelles, 25-30 juill. 1932.
59. Hansen. — Cité par M. Labbé [75].
60. Hirsch (O.). — Variations individuelles au cours de l'hyperglycémie alimentaire provoquée; leurs rapports avec différentes constitutions physiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 704, 1935.
61. Rathery (F.) et Cosmulesco (I.). — L'hyperglycémie provoquée chez le chien normal. Etude du sucre protéidique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 113, p. 250, 1933.
62. Von Brasol. — *Archiv. f. Anat. u. Phys.* (Phys. Abstr.), 211, 1884.
63. Bang. — Der Blutzucker. Bergmann, Wiesbaden, 1913.
64. Bonninger (M.). — *Deut. Med. Woch.*, t. 34, p. 780, 1908.
65. Franck (E.). — Hoppe-Seylers, *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, t. 70, p. 291, 1910-1911.
66. Hammam (L.) et Hirschman. — John. Hopkin's Hospital, Baltimore, t. 30, p. 306, 1919.
67. Goetzky (F.). — *Zeitschr. f. Kinderheilk*, t. 27, p. 195, 1920.

68. Staub (H.). — L'effet des transfusions sanguines sur le taux du sucre du sang. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, t. 104, nos 5-6, p. 587, 1926.

69. Depisch (F.) et Hasenohrl (R.). — Contribution à la régulation du sucre du sang. *Klinische Wochenschrift*, p. 2011, 1926.

70. — L'hypoglycémie alimentaire comme épreuve d'exploration fonctionnelle de l'organe insulaire. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*, t. 58, p. 81-109, 1927-1928.

70. — Contribution à la régulation du sucre du sang. *Klinische Wochenschrift*, p. 2011, 1926.

71. Kylin. — Expériences avec l'épreuve fonctionnelle de l'appareil insulaire, d'après Depisch et Hasenohrl. *Deut. Arch. f. Klin. Medizin*, t. 160, p. 348, 1928.

72. Du Vignaud et Karr. — Métabolisme glucidique. *Journ. of Biol. Chem.*, t. 66, p. 281, 1925.

73. Houssay (B. A.), Lewis (J. T.) et Foglia (V. G.). — Action de la greffe pancréatique sur les variations de la glycémie produites par l'injection de glucose. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 100, p. 142, 1929.

74. Boulin (R.). — Les troubles de la glyco-régulation dans l'obésité. Thèse Paris, 1924.

75. Labbé, Boulin (R.) et Petresco (M.). — L'hypoglycémie alimentaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 févr. 1932; *C. R. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 févr. 1932; *Presse médicale*, n° 45, p. 885, 4 juin 1932.

76. Kepinov (L.) et Petit-Dutaillis (S.). — Le glucose excitant physiologique de la sécrétion interne du pancréas. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 97, p. 1597, 10 déc. 1927.

77. Polonowsky et Duhot. — Remarques sur les dosages du sucre en biologie. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 85, p. 501, 1921.

78. — A propos de l'hypoglycémie par ingestion de glucose. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 89, p. 995, 1923.

79. Vladesco-Radu. — Le principe du déplacement de l'équilibre s'applique-t-il en biologie ? *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 89, p. 910, 1923.

80. Sawada (M.). — Relation entre l'hyperglycémie alimentaire, l'effet Staub et les divers sucres. *Journal of Biochemistry*, Tokyo, t. 17, p. 91, 1933; *Physiological Abstracts*, janv. 1934, n° 3, 289.

81. Ou Koang Ing. — Les effets tardifs de l'hyperglycémie provoquée. Thèse Paris, 1931.
82. Thaleimer et Murphy. — Carcinome des îlots du pancréas. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, t. 91, p. 89, 1928.
83. Thaleimer, Raines, Perry et Buttles. — *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, t. 43, p. 98, 1926.
84. Van de Velde. — *Annales de physiologie*, n° 3, p. 384, 1930.
85. Traugott. — Le comportement de la glycémie et sa signification relativement au fonctionnement hépatique après administration répétée, et suivant des modalités variées, de sucre par voie entérale. *Klinische Wochenschrift*, t. 1, p. 892, 1922.
— *Zeitschr. f. d. Gesam. Exp. Med.*, n° 31, p. 282, 1923.
86. Herzog. — Etude de l'épreuve de Staub-Traugott chez des diabétiques. *Deut. Med. Wochenschrift*, n° 45, 6 nov. 1931.
87. Hirschlorn et Selinger. — Cités par Morhardt : glycémie, glycosurie et diagnostic du diabète. *Presse médicale*, n° 37, p. 604, 1929.
88. Svartz et Enockson. — Le phénomène de Staub-Traugott. *Klinische Wochenschrift*, n° 19, p. 877, 9 mai 1931.
89. Malmros. — Etude sur la glycosurie. *Acta Medica Scandinavica*, suppl. 27, Lund 1928.
90. Salem et Nyren. — *Acta Medica Scandinavica*, t. 70, 30 mars 1929.
91. Vauthey (M.). — Le contrôle de la sécrétion d'insuline chez l'homme et les tests cliniques de l'insulino-sécrétion. *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, t. 24, n° 6, juin 1934.
92. Mauriac (P.), Broustet (P.) et Dupin (A.). — Contribution à l'étude des oscillations spontanées de la glycémie. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 112, p. 587, 1933.
93. Koreff (O.) et Rigler (W.). — L'effet sur la glycémie des injections simultanées de solutions sucrées et d'insuline. *Klinische Wochenschrift*, t. 3, p. 1538, 1924.
94. Moutier et Camus. — L'épreuve de l'hyper-hypoglycémie insulinique provoquée chez les sujets normaux et dans les syndromes pathologiques (maigreur, obésité, diabète). *Arch. des mal. de l'app. dig. et de la nutr.*, t. 19, p. 297, 1929.
95. Woodyatt (R. T.), Sansum (W. D.) et Wilder (R. M.). — La méthode des injections intraveineuses à vitesse constante. *Journ. of Biol. Chem.*, t. 25, p. 355, 1917.

96. Wierzuchowsky (M.) et Gadowska (H.). — *Biochemistry Zeitschrift*, t. 191, p. 198 et 398, 1927.

97. Pieskow et Wierzuchowsky. — Métabolisme des monohexoses injectés par voie intraveineuse à vitesse constante. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 103, p. 415, 1930.

98. Owsiany (E.) et Wierzuchowsky. — Assimilation des monohexoses injectés par voie veineuse. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 103, p. 416, 1930.

99. Wierzuchowsky et Pieskow (W.). — Sur la phase initiale d'assimilation lors de l'injection de glucose à vitesse constante par la voie intraveineuse. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 104, p. 914, 1930.

100. Wierzuchowsky (M.), Goshynska (A.), Fiszel (H.). — L'intensité extrême d'assimilation intraveineuse du glucose chez le chien au repos, lors de l'application de la régulation hydrique iso-volumétrique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 1680, 1935.

101. Wierzuchowsky (M.). — Sur le diabète expérimental « par surabondance » chez un chien normal. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, p. 664, 1935.

102. Schulmann (E.), Schwab (H.) et Guillaumin (Ch.-O.). — L'interférométrie dans le diabète sucré. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 2, p. 51, 20 janv. 1933.

103. Rathery et Laurent-Gérard. — De la valeur diagnostique de l'interférométrie dans le diagnostic du diabète sucré. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 janv. 1935.

104. Laroche (G.) et Grigaut (A.). — Valeur clinique de l'interférométrie. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 janv. 1935.

105. Cornil, Antoniotti et Paillas. — Sur l'étude interférométrique des glandes endocrines dans le diabète sucré. *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 janv. 1935.

106. Baisset (A.). — Equilibre glycémique et travail des glandes digestives. Thèse Toulouse, 1932.

107. La Barre (J.) et Housa (P.). — Sécrétions duodénales et métabolisme glucidique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, p. 538, 1935.

108. Wilbrandt et Laszt. — La cause de l'absorption sélective des sucres à partir de l'intestin. *Biochem. Zeitschr.*, t. 259, p. 398-417, 1933.

109. Trimble et Carey. — La vitesse d'absorption du glucose à partir du tractus gastro-intestinal du chien. *Journal of Biological chemistry*, t. 100, p. 125-130, 1933.
110. Trimble (H. C.) et Maddock (S. J.). — La vitesse d'absorption du glucose à partir de l'intestin chez le chien. *Journal of Biological Chemistry*, t. 107, p. 133, 1934.
111. De Kokas et Ludany. — Action de l'acide chlorhydrique introduit dans le duodénum sur l'absorption intestinale du glucose. *C. R. de la Soc. de biol.*, p. 283, 18 mai 1935.
112. Mac Kay et Bergman. — La vitesse d'absorption du glucose à partir du tractus intestinal. *Journal of Biological Chemistry*, t. 101, p. 453, 1933.
113. Horne, Mac Dougall et Magee. — Influence du système nerveux automatique sur l'hyperglycémie alimentaire et sur l'absorption du glucose. *Journal of Physiology*, t. 80, p. 48-64, 1933.
114. Petren. — *Archiv. f. Experim. Path. u. Pharmac.*, t. 99, p. 52, 1923.
115. Martino. — Nouvelle contribution à la connaissance de l'hyperglycémie digestive. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 112, p. 1002, 1933.
116. Gasparini (A.). — Recherches sur la phase initiale de l'hyperglycémie par ingestion de glucose. *Giornale di Clinica Medica*, feuillet 12, p. 917, 30 août 1931.
117. Taylor et Hulton. — La limite de l'assimilation du glucose. *Journal of biological Chemistry*, t. 25, p. 173, 1916.
118. Bierry (H.), Rathery (F.) et Magnan (C.). — Présence dans le foie d'une substance génératrice de sucre : le glucidogène. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 109, p. 809, 1932.
119. Bissinger et Lesser. — *Bioch. Zeitschr.*, t. 168, p. 398, 1926.
120. Cori (C.) et Cori (G.). — Relation entre l'oxydation du sucre et la glycogéno-formation chez le rat normal et insuliné pendant l'absorption de glucose. *Journal of biological Chemistry*, t. 70, p. 557, 1926.
121. Linder, Hiller et Van Slyke. — *Journal of Clinical Investigations*, t. 1, p. 247, 1925.
122. Folin, Trumble et Newmann. — Distribution du glucose injecté à l'animal. *Journal of Biological Chemistry*, t. 75, p. 263, n° 1, 1927.
123. Bastien. — Equilibre glycémique et stockage par inondation. Thèse Toulouse, 1933.

124. Lansac. — Stockage lacunaire chez le chien dépancréaté. Thèse Toulouse, 1934.

125. Mann et Magath. — Etudes sur la physiologie du foie; VII : Effet de l'insuline sur la glycémie, à la suite de l'hépatectomie totale ou partielle. *American Journal of Physiology*, t. 65, p. 403, 1923.

126. Major (S. G.) et Mann (F. C.). — La formation du glycogène après pancréatectomie. *American Journal of Physiology*, t. 102, p. 409, 1932.

127. Best. — La sécrétion interne du pancréas. *The Journ. of the Am. Medic. Assoc.*, p. 270, 27 juill. 1935.

128. Goffin (J.). — Hypoglycémie précoce après ingestion de glucide. *Société clinique des Hôpitaux de Bruxelles*, 8 avril 1933.

129. Gugliucci (A.). — La phase initiale de la courbe glycémique après ingestion de glucose chez les hépatiques. *Il Morgagni*, t. 76, n° 49, 6 déc. 1934.

130. Barrenschen et Eisler. — *Biochem. Zeitschr.*, t. 177, 1926.

131. Trinquier. — Etude de l'hypoglycémie produite par l'insuline. Thèse Bordeaux, 1932.

132. Houssay, Lewis et Foglia. — Action de la greffe pancréatique sur les variations de la glycémie produites par l'injection de glucose. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 100, p. 142, 1929.

133. — Influence de l'énervation du pancréas sur les variations glycémiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 100, p. 144, 1929.

134. Soskin (S.), Allweiss (M. D.) et Cohn (D. J.). — Influence du pancréas et du foie sur la courbe de tolérance au glucose. *American Journal of Physiology*, t. 109, p. 155, 1934.

135. Soskin (S.) et Allweiss (D.). — La phase hypoglycémique qui suit la courbe normale du test de tolérance au glucose. *American Journal of Physiology*, t. 109, n° 1, p. 101, 1934.

136. Thiroloix (J.) et Jacob. — Formes prolongées du diabète pancréatique expérimental. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 1, p. 377, 1912.

137. Escudero (P.). — La suppression progressive et totale du pancréas chez le chien ne produit pas le diabète. Le tissu réticulo-endothélial est le tissu vicariant du pancréas. *Rev. sud-amér. de méd. et de chir.*, t. 3, p. 1-18, 1932.

138. Gayet et Guillaumie. — La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démontrée par des transplantations de pancréas. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 97, p. 1613 et 1615, 1927. La régulation de la glycémie des chiens diabétiques par des quantités variées de tissu pancréatique transplanté. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 98, p. 676, 1928.

139. Biasotti (A.). — Tolérance au glucose chez les chiens recevant des injections d'extrait antéhypophysaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 116, p. 455, 1934.

140. Kepinov (L.). — Recherches sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 116, p. 833, 1934.

141. Biasotti. — Utilisation du glucose par les chiens sans hypophyse et sans pancréas. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 116, p. 898, 1934.

142. Althausen, Gunther, Lagen, Kerr. — Modifications du test de tolérance au dextrose, comme indices de l'activité métabolique du foie. *Arch. of Int. Med.*, t. 46, p. 482, 1930.

143. Althausen (T. L.) et Thoenes (E.). — Influence des modifications expérimentalement produites au niveau du foie sur le métabolisme glucidique. *Arch. of Internal Medicine*, t. 50, p. 46, 1932.

144. Soisalo (P.). — A propos des courbes de tolérance au glucose chez les sujets normaux. *Acta Societatis Medicœ Fennicœ « Duodecim »*, B. XIII, 2.

145. Lennox (W. G.) et Bellinger (M.). — Comparaison des courbes glycémiques suivant une injection ou une ingestion de glucose. *Arch. of Internal Medicine*, t. 40, p. 182, 1927.

146. Wilder (R. M.), Allan, Power, Robertson. — *The Journal of the Am. Med. Association*, t. 89, p. 348, 1927.

147. Howland (G.), Campbell (W.), Maltby (J.) et Robinson (W.). — Dysinsulinisme. *The Journal of the Am. Med. Association*, t. 93, p. 674, 1929.

148. Ziskind. — Hyperinsulinisme. Relation d'un cas d'hypoglycémie spontanée, avec études sur la tolérance au glucose. *Archiv. of Internal Medicine*, t. 52, p. 76, juill. 1933.

149. Berardinelli. — Hyperinsulinisme et hypoglycémie au cours d'un adéno-carcinome du pancréas. *Presse médicale*, n° 104, p. 2098, 1934.

150. Harris (S.). — Hyperinsulinisme et dysinsulinisme. *The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, t. 83, p. 729, 1924.

151. Harris (S.). — L'hyperinsulinisme : entité clinique définie. *The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, t. 101, n° 25, 16 déc. 1933.

152. Bast, Schmidt et Sewinghans. — Tumeur pancréatique avec état épileptique hypoglycémique. *Acta chirurgica Scandinavia*, t. 71, p. 82, 14 déc. 1932.

153. Krause (F.). — Hyperinsulinisme avec syndrome hypoglycémique. *Klinische Wochenschrift*, p. 2346, déc. 1930.

154. Cairns (M. D.) et Tanner (S. E.). — Adénome langheransien avec hypoglycémie. *The British Medical Journal*, p. 8, 7 janv. 1933.

155. Womack (N. A.), Cnagi (W. B.) et Graham (E. A.). — Adénome langheransien avec hypoglycémie. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, p. 831, sept. 1931.

156. Carr (A. D.), Parker (R.), Grove (E.), Fisher (A. O.) et Larimore (J. W.). — Hyperinsulinisme par adénome à cellules B du pancréas. *The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, t. 96, p. 1363, 25 avril 1931.

157. Falta. — Cité par E. Aubertin : De quelques indications de l'emploi de l'insuline en dehors du diabète, tirées de l'action eutrophique de cette hormone. XXI[e] Congrès français de médecine, Liége, 1930.

158. Kylin (E.). — De l'hypoglycémie alimentaire dans les diabètes sucrés avec ou sans hypertension. *Wiener Arch. f. innere Medizin*, t. 15, p. 325, 1928.

159. Labbé (M.) et Nepveux (Fl.). — Un cas d'hypertension paroxystique d'origine surrénale. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 févr. 1934.

160. Labbé (M.) et Boulin (R.). — L'épreuve de l'hypoglycémie insulinique dans les cirrhoses du foie. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 115, 1934.

161. Carrière, Gineste et Belbenoit. — La résistance à l'insuline dans les affections du foie. *Gaz. des hôp.*, 108[e] année, n° 86, p. 1447, 26 oct. 1935.

162. Aubertin (E.). — L'insulino-résistance. *Bruxelles médical*, 26 janvier 1936.

163. Althausen (T. L.), Ginther, Lagen, Kerr. — Modification du test de tolérance au glucose comme signe de l'activité métabolique du foie. *Archiv. of Internal Medicine*, t. 46, p. 482, 1930.

164. Liefman (E.) et Stern (R.). — *Biochem. Zeitschrift*, t. 1, p. 299, 1906.

165. Jacobsen (A. T. B.). — *Biochem. Zeitschrift*, t. 56, p. 471, 1913.

166. Weil et Laudat. — A propos du syndrome d'hypoglycémie. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 246, 1925.

167. Rigler (L. G.) et Ulrich (H. L.). — Réaction glycémique suivant une injection intraveineuse de glucose. *Archiv. of Internal Medicine*, t. 32, p. 343, 1923.

168. Postranecky. — Les modifications de la glycémie à la suite d'injection d'insuline et l'absorption simultanée de glucose chez les sujets normaux ou diabétiques. *Presse médicale*, n° 62, p. 1235, 3 août 1935.

169. Broustet, Traissac et Saric (R.). — Neuro-myélite chez un diabétique. *Soc. de méd. de Bordeaux*, 19 déc. 1935.

170. Mauriac (P.), Broustet (P.) et Traissac (F.-J.). — Epilepsie diabétique. *Soc. de méd. de Bordeaux*, 21 mars 1935.

171. Hatlehol (R.). — *Acta Medica Scandinavica*, suppl. 8, 1924.

172. Nielsen (O.). — Sur les oscillations de la glycémie au cours de brèves périodes. *Bioch. Journal*, t. 22, p. 1490, 1928.

173. Vesa (A.). — *Acta Medica Scandinavica*, suppl. 57, 1934.

174. Rathery (F.), Roy (L.) et Conte (M.). — Les variations spontanées de la glycémie chez le diabétique durant le nycthémère. *Paris médical*, t. 25, n° 27, p. 9, 1935.

175. Depisch (F.) et Hasenohrl. — De l'épreuve fonctionnelle de l'organe insulaire chez les diabétiques. *Deut. Archiv. f. Klin. Med.*, t. 164, p. 361, 1929.

176. Van Campenhout (E.). — Contribution à l'étude de l'histogénèse du pancréas chez quelques mammifères. Les complexes sympathico-insulaires. *Arch. de biol.*, t. 37, fasc. 2, p. 121-171, 1927.

177. Simard. — Les complexes sympathico-insulaires du pancréas de l'homme adulte. *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 mai 1935.

178. Aron (M.). — Sur l'histogénèse des îlots de Langherans chez certains mammifères. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 83, p. 631, 1920.

179. — Sur le développement des îlots de Langherans fonctionnels dans le pancréas embryonnaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 83, p. 1445, 1920.

180. — De la concomitance entre l'apparition des îlots de Langherans fonctionnels chez l'embryon et l'établissement de la fonction glycogénique du foie. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 83, p. 1448, 1920.

181. Ramez. — Contribution à l'étude histogénique du pancréas chez le fœtus humain. Thèse de médecine, Lille, 1926.

182. Opie. — Maladie du pancréas. Lippincot et Cie, Philadelphie et Londres.

184. Dewit Lydia. — Morphologie et physiologie des îlots de Langherans chez quelques vertébrés. *Journal ef experimental Medicine*, t. 8, 1906.

185. Swale-Vincent et Thompson (F. D.). — Sur les relations entre les îlots de Langherans et les acini zymogènes du pancréas. *Int. Monat. f. Anat. u. Phys.*, Bd. 24, p. 61-102, 1907.

186. Sauerbeck. — Les îlots de Langherans du pancréas et leur comportement dans le diabète sucré. *Lubarsch-Ostertag Ergebn. d. all. Path. u. path. Anat.*, 7 Jahr., 2 Abt., 1904.

187 Laguesse (E.). — Etude d'un pancréas de lapin, transformé en glande endocrine pure deux ans après résection de son canal excréteur. *Archives d'anatomie miscroscopique*, t. 9, p. 89-131, 1906-1907.

188. — Sur l'évolution des îlots endocrines dans le pancréas de l'homme adulte. *Archives d'anatomie microscopique*, t. 11, p. 1-91, 1909-1910.

189. Laguesse (E.). — Preuve expérimentale du balancement dans les îlots endocriniens du pancréas. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, n° 1, janv. 1911.

190. Mankowski. — Sur la micro-physiologie du pancréas. Travaux du laboratoire de pathologie générale, Kiew, 1900. Résumé in *C. R. du XIIIe Congrès internat. de méd.* (section d'anatomie pathologique), Paris, 1900.

191. Diamare. — La sécrétion interne du pancréas. *Il Tommasi. Giornale di Biol. Med. e Chir.*, t. 22, 1908.

192. Dale. — Sur les îlots de Langherans du pancréas. *Phil. trans. Roy. Society, London*, 195, 1905.

193. Statkewitsch. — *Archiv. f. Exp. Path.*, vol. 34, p. 453, 1893.

194. Lane. — Les caractères histologiques des îlots de Langherans. *The American Journal of Anatomy*, vol. 7, p. 409, 1907.

195. Muggia (A.). — Cité par E. Aubertin [232]. *Giornale della Roy. Acad. di. Med.*, p. 62, 18 juill. 1924.

196. Igura (S.). — De l'altération histologique de la thyroïde, de l'hypophyse et du pancréas après injection d'insuline. *Folia Endocrinol. Jap.*, t. 3, fasc. 5, p. 1243-1270, 1927.

197. Schereschewsky et Moguilnitzky. — Influence de l'insuline sur le système endocrinien. *Revue française d'endocrinologie*, t. 6, p. 456, 1928.

198. Watrin (J.) et Florentin (G.). — Action comparée de l'insuline et de la thyroxine sur les glandes endocrines. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 100, p. 111, 1929.

199. Franco (P. M.). — Les modifications histo-pathologiques des organes sous l'influence de l'insuline. *Rinascensca Medica*, année VII, n° 1, 14-16 janv. 1930.

200. Collin (R.), Drouet (P. L.), Watrin (J.) et Florentin (P.). — Action histo-physiologique de l'hypoglycémie insulinique sur le système endocrine. *Revue française d'endocrinologie*, t. X, n° 4, août 1932; *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 108, p. 61-68, 1931; *C. R. de l'Acad. de méd.*, 20 oct. 1931.

201. Aubertin (E.) et Mollaert (J.). — Influence de l'insuline sur un syndrome rappelant le rachitisme, développé chez de jeunes chiens. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 110, p. 383, 1932.

202. Picard. — Sur un mode de formation de cellules langheransiennes dans le pancréas. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 120, p. 153, 1935.

203. Junkin (Mac) et Roberts (B. D.). — Effets d'un excès d'insuline sur les îlots de Langherans chez le jeune rat. *Proceedings Society of Experim. Bio. and Medic.*, t. 29, p. 893, 1931-1932.

204. Schellong (F.) et Kramer (H.). — Contribution à l'étude du mode d'action des cures d'engraissement par l'insuline. *Klinische Wochenschrift*, p. 1726, 9 sept. 1926.

205. Hofmeister. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 26, p. 355, 1889.

206. Bang. — Der Blutzucker. Wiesbaden, 1913.

207. Staub. — *Zei-Klin. Med.*, t. 93, p. 89, 1922.

208. Goldblatt. — *Biochem. Jnal*, t. 19, p. 948, 1925.

209. Johansson. — *Skand. Archiv. Physio.*, t. 21, p. 1, 1909.

210. Benedict (F. G.). — Carnegie Institut of Washington. Pub. n° 203, p. 328, 1915.

211. Cori (C.) et Cori (G.). — Le destin du sucre dans l'organisme. *Journal of Biological Chemistry*, t. 72, p. 615, 1927.

212. Southwood. — *Medical Journal of Australia*, t. 10, p. 460, 1923.

213. Du Vignaud (V.) et Karr (W. O.). — Métabolisme glucidique. Effet du jeûne sur la tolérance au sucre. *Journal of Biological Chemistry*, t. 66, p. 281, 1925.

214. Dann (M.) et Chambers (W. H.). — Le métabolisme du glucose administré à des chiens au jeûne. *Journal of Biological Chemistry*, t. 89, p. 675, 1930.

215. — Glycogénèse à partir du glucose administré à des chiens au jeûne. *Journal of Biological Chemistry*, t. 95, p. 413, 1932.

216. — Facteurs influençant le métabolisme du glucose ingéré par les chiens au jeûne. *Journal of Biological Chemistry*, t. 100, p. 493, 1933.

217. Cori (C. F.). — La vitesse de formation du glycogène dans le foie des rats normaux et insulinés pendant l'absorption de glucose, fructose et galactose. *Journal of Biological Chemistry*, t. 70, p. 577, 1926.

218. Barbour (A. D.), Chaïkoff (I. L.), Mac Léod et Orr (M. D.). — Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire chez le rat dans diverses conditions de nutrition. *American Journal of Physiology*, t. 80, p. 243, 1927.

219. Goldblatt (M. W.) et Ellis (R. W. B.). — Le métabolisme glucidique après le jeûne. *Biochem. Journal*, t. 26, p. 991, 1932.

220. Chabanier (H.), Lobo, Onell (C.) et Lelu (E.). — Jeûne et hyperglycémie provoquée. *Presse médicale*, n° 60, p. 1133, 1931.

221. Jakovlev. — Influence de l'inanition sur les fonctions de l'appareil insulaire du pancréas. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 654, 1935.

222. — Influence de l'ingestion répétée de sucre et d'amidon sur le sucre du sang. Lactacidogène et glycogène musculaires dans les cas d'inanition complète et d'alimentation insuffisante. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 784, 1935.

223. Josué. — Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 nov. 1903.

— Capsules surrénales, hypertension artérielle, athérome. *Bull. et mém. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 29 févr. 1904.

224. Leriche (P.). — Quelques objectifs de travail expérimental pour la chirurgie contemporaine. *Presse médicale*, n° 35, p. 697, 2 mai 1934.

225. Courrier (R.). — Action de l'ingestion de corps thyroïde sur le thymus, sur le testicule et sur la thyroïde. *Revue française d'endocrinologie*, n° 1, févr. 1928.

226. — L'atrophie de la thyroïde provoquée par l'opothérapie thyroïdienne. *Arch. franco-belges de chir.*, n° 1, janv. 1929-1930.

227. Mercier (L.) et Gosselin (L.). — La glande thyroïde de souris cancéreuses après injections répétées de thyroxine. *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 janv. 1935.

228. Florentin (P.). — La glande thyroïde des mammifères. Thèse de sciences, Nancy, 1932.

229. Thomas (F.). — *Revue belge de sciences médicales*, 1934; *Bull. de la Soc. royale de méd. de Gand*, 1934.

230. Florentin (P.) et Picard (D.). — Recherches histologiques sur les signes d'activité du pancréas endocrine. *C. R. de la Soc. de biol.*, n° 1, p. 90, 1936.

231. Chabannier, Lobo-Onell, Lebert. — Diabète. Traitement par l'insuline. Persistance des effets de la cure. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, p. 1496, 1923.

232. Aubertin (E.). — L'insuline. Paris, Doin, 1926.

233. Chabanier, Lebert, Lobo-Onell. — Physio-pathologie et traitement du diabète sucré. Paris, Masson, 1929.

234. Labbé (M.). — Indications, technique et résultats du traitement du diabète par l'insuline, *Annales de médecine*, t. 2, p. 563, 1927.

235. — Les traitements prolongés du diabète par l'insuline *Annales de médecine*, t. 2, p. 121, 1927.

236. Rathery. — Le traitement insulinique du diabète. Paris, J.-B. Baillière, édit., 1931.

237. Cristesco. — Les résultats des cures insuliniques prolongées dans le traitement du diabète consomptif. Thèse de médecine, Paris, 1930.

238. Vincent (P.). — L'évolution du diabète sucré. Thèse de médecine, Paris, 1933.

239. Rathery. — Le diabète sucré. Paris, J.-B. Baillière, édit., 1934.

240. Mauriac (P.) et Saric (R.). — Les diabètes intermittents *In :* Le diabète sucré : questions controversées de clinique et de pathogénie, Paris, Masson, édit., 1935.

241. Merklen (P.), Wolf (M.) et Adnot (A.). — Diabète avec crises d'hypoglycémie à répétition. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, p. 141, 25 janv. 1929.

242. Bickel, Mozer et Junet. — Diabète avec dénutrition. Cancer du pancréas et cancer secondaire du foie. Disparition du diabète. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 26 oct. 1934, rapporté dans le numéro du 11 janvier 1935.

243. Hallion. — L'action homostimulante de l'opothérapie spécifique. *Revue pratique de biologie appliquée*, juill. 1928.

244. Heymans (J. F.) et Heymans (C.). — Sur la rapide disparition de l'insuline du milieu sanguin après injection intraveineuse. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 96, p. 719, 1927.

245. Kepinov et Petit-Dutaillis. — Rapide disparition de l'insuline du sang après les infections intraveineuses. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 96, 371, 1927. ..

246. Kepinov et Petit-Dutaillis. — Rôle du foie dans la disparition de l'insuline injectée dans les veines. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 97, p. 25, 1927.

247. Kepinov et Petit-Dutaillis. — Rapide disparition de l'insuline injectée dans le torrent circulatoire. *Arch. internat. de physiol.*, t. 31, p. 310, 1929.

248. Horsters. — Distribution de l'insuline dans l'organisme après injection intraveineuse ou sous-cutanée. *Archiv. f. experim. path.*, t. 153, p. 214, 1930.

249. Ssobolew (L. W.). — *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, t. 168, p. 91, 1902.

250. Lépine (R.). — *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 55, p. 1288, 1903.

251. Lépine (R.). — Le diabète sucré. Paris, 1909.

252. Thomas (J.). — *Journal of Medical Research*, t. 30, p. 49, 1914.

253. Allen (F. M.). — *Journal of Medical Research*, t. 1, p. 5 et 75, 1922.

254. Choay (A.). — Essai sur la sécrétion interne du pancréas. Thèse de médecine, Paris, 1925.

255. Verzar et Kuthy. — *Pfluger's Arch.*, t. 225, 1930.

256. Mauriac (P.) et Saric (R.). — La cure de légumes verts chez les diabétiques traités par l'insuline; ses avantages et ses dangers. *Schweizerische Medizinische Wochen.*, Nr 17, p. 382, 27 avril 1935.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER. — **Exposé des diverses méthodes d'exploration fonctionnelle du pancréas interne** 7

I. Les épreuves d'ordre statique 7
a) Dosage de l'insuline circulant dans le sang 7
b) Etude de la glycémie basale 7
c) Mesure de l'indice chromique résiduel (I.C.R.).. 8
d) Mesure de l'écart glycémique capillaire-veineux.. 9
e) Mesure du quotient respiratoire 9

II. Les épreuves d'ordre dynamique 10
a) Epreuve de l'hypoglycémie insulinique 10
b) Epreuves basées sur la production d'une vague d'insulinémie réactionnelle 13
1° Recherche de l'action hypoglycémiante du sang circulant après ingestion de glucose ... 15
2° Etude de l'écart glycémique capillaire veineux après absorption de glucose 16
3° Etude du quotient respiratoire après ingestion de glucose 18
4° Epreuve de la tolérance aux glucides 19
α. L'épreuve de Depisch et Hasenhorl 24
β. L'épreuve de Staub-Traugott et de Hirschlorn-Lelinger 24
γ. L'épreuve de Max Vauthey 25
δ. L'épreuve d'hyper-hypo-glycémie provoquée 26

III. Les épreuves de saturation 26

IV. L'examen séro-interférométrique de Hirsch 28

Pages

V. Choix d'une méthode et son étude 29
Epreuve de la tolérance au glucose 29
Ses bases physiologiques 30

CHAPITRE II. — Techniques 39
I. Epreuve de la tolérance au glucose 39
A. *Chez le chien* 39
B. *Chez l'homme* 40
C. *Etude des courbes* 41
II. Dosage de la glycémie 42
III. Dosage de l'insuline contenue dans le pancréas 42
IV. Relevés histologiques 42
A. *Prélèvements des fragments pancréatiques* 42
B. *Examens microscopiques* 43

CHAPITRE III. — De la valeur de l'exploration fonctionnelle du pancréas interne par l'épreuve de la tolérance au glucose (*Etude expérimentale*) 45

PREMIERE PARTIE :

Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien normal. 45
A. *Recherches antérieures* 45
B. *Recherches personnelles* 45
a) Hypoglycémie pré-hyperglycémique 47
b) Phase hyperglycémique 47
c) Phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique. 48
d) Retour au taux initial 49

DEUXIEME PARTIE :

Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien totalement dépancréaté 50
A. *Recherches antérieures* 50
B. *Recherches personnelles* 55
C. Conclusions 61
a) Phase d'hyperglycémie 61
b) Phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique. 64

TROISIEME PARTIE :

I. Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien partiellement dépancréaté 65

Pages

A. *Recherches antérieures* 65
B. *Recherches personnelles* 66
a) Chez un chien dépancréaté porteur d'une greffe de Hédon 66
b) Chez un chien partiellement dépancréaté 69

II. Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien a pancréas lentement atrophié 72

III. Conclusions 76

QUATRIEME PARTIE :

Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien a pancréas énervé 77

Conclusions 78

CINQUIEME PARTIE :

I. Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien recevant des injections d'extrait hypophysaire 79

II. Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien sans hypophyse 79

III. Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien sans hypophyse et sans pancréas 81

IV. Epreuve de la tolérance au glucose chez le lapin recevant des injections de thyroxine 82

Conclusions 82

SIXIEME PARTIE :

Epreuve de la tolérance au glucose chez le chien a foie déficient ou a foie enlevé 83

Conclusions 86

SEPTIEME PARTIE :

Conclusions générales 87

CHAPITRE IV. — **L'épreuve de la tolérance au glucose chez l'homme** 93

PREMIERE PARTIE :

I. Epreuve de la tolérance au glucose chez l'homme normal 93

Pages

A. *Recherches antérieures* 93
B. *Recherches personnelles* 96

II. Epreuve de la tolérance au glucose dans les états d'hypoglycémie paroxystique d'origine langheransienne. 97

III. Epreuve de la tolérance au glucose dans les états d'excitation fonctionnelle répétée du pancréas interne 99

IV. Epreuve de la tolérance au glucose dans les cas de maladie de Basedow et de maladie hypertensive 102
A. *Dans la « maladie hypertensive »* 102
B. *Dans la maladie de Basedow* 104
Conclusions 106

V. Epreuve de la tolérance au glucose dans les maladies du foie 106
Conclusions générales 107

DEUXIEME PARTIE :

L'épreuve de la tolérance au glucose appliquée a l'étude des diabètes sucrés chez l'homme 108
A. *Recherches antérieures* 108
B. *Recherches personnelles (Obs. V à XVI)* 110
C. *Interprétation et discussion des résultats* 134

CHAPITRE V. — **De l'état structural et fonctionnel du pancréas après insulinisation prolongée, et dans le diabète du jeûne** 141

I. Introduction 141

II. Rappel des rapports histo-physiologiques existant entre les tissus endocrine et exocrine du pancréas 142
a) Rapports de masse entre les deux tissus 144
b) Rapports morphologiques 148

III. De l'état structural et fonctionnel du pancréas chez les chiens longtemps insulinés 156
A. *Etat actuel de la question* 156
B. *Recherches personnelles* 160
a) Exposé de l'expérimentation 160
b) Résultats 166
C. *Conclusions* 177
Application à l'homme (*Obs. II et III*) 178

Pages

IV. De l'état structural et fonctionnel du pancréas chez les chiens ayant subi un jeûne prolongé 181

A. *Etat actuel de la question* 181

a) Etude morphologique 181

b) Recherches physiologiques 182

B. *Recherches personnelles* 186

Résumé de l'expérimentation 188

C. *Conclusions* 192

V. Commentaires 193

A. *Sur l'état histologique du pancréas de chiens longtemps insulinés* 193

B. *Sur la valeur fonctionnelle de tels pancréas* 195

C. *Sur la signification fonctionnelle des îlots de Langherans* 196

CHAPITRE VI. — **Action de l'insuline sur le fonctionnement du pancréas interne à l'état normal et au cours des diabètes sucrés** (*Obs. XVII et XVIII*) 197

CONCLUSIONS 211

BIBLIOGRAPHIE 215

TABLEAUX

Pages

Tableau I. — Valeur d'hyperglycémie et d'hypoglycémie post-alimentaires chez des chiens normaux 46

Tableau II. — Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues, chez le chien n° 30, avant et après une greffe de Hédon 66

Tableau III. — Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues, chez le chien n° 40, avant et au cours d'une pancréatectomie partielle progressive 70

Tableau IV. — Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues chez des sujets normaux 97

Tableau V. — Epreuves de tolérance au glucose effectuées chez des sujets diabétiques 117

Tableau VI. — Richesse insulaire des pancréas des chiens longtemps insulinés avant et après le traitement 171

Tableau VII. — Richesse en insuline des pancréas chez des chiens normaux et chez des chiens longtemps insulinés.. 172

Tableau VIII. — Epreuves de tolérance au glucose effectuées chez cinq chiens avant et après insulinothérapie 173

Tableau IX. — Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues chez cinq chiens avant et après insulinothérapie. 174

Tableau X. — Constantes des courbes de tolérance au glucose obtenues chez le sujet normal avant et après une cure insuline + glucose 180

Tableau XI. — Richesse en insuline des pancréas chez des chiens normaux et chez des chiens ayant subi un jeûne prolongé 190

19.46 1. — Bordeaux. Imprimerie Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1936